

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKÁRSKÝCH VIED



BAKALÁRSKA PRÁCA

OSTEOPORÓZA – SÚČASNÉ TRENDY V DIAGNOSTIKE A TERAPII

SILVIA KLČOVÁ

Vedúci bakalárskej práce: PhDr. Zdenka Kudláčková, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2020

PodĎakovanie

Na tomto mieste by som chcela poĎakovať vedúcej mojej bakalárskej práce, pani PhDr. Zdeňke Kudláčkovej, Ph.D. za jej cenné rady, nápady a pripomienky, rovnako ako za usmerňovanie pri písaní tejto práce.

Taktiež patrí veľká vĎaka celej mojej rodine, za ich podporu a pomoc nielen v čase písania tejto práce, ale aj v priebehu celého doterajšieho štúdia.

„Prehlasujem, že táto bakalárska práca je mojím pôvodným autorským dielom. Literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri jej spracovaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci sú riadne citované. Práca nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.“

V Hradci Králové, dňa 5. 5. 2020

Podpis

Abstrakt

Univerzita Karlova v Prahe, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra lékařských a biologických věd

Autor: Silvia Klčová

Vedúci práce: PhDr. Zdenka Kudláčková, Ph.D.

Forma: Bakalárska práca

Študijný program: Zdravotnícka bioanalýtika

Názov práce: Osteoporóza – súčasné trendy v diagnostike a terapii

Cieľ práce: Táto bakalárska práca je zameraná na priblíženie problematiky osteoporózy. Cieľom práce je zhrnúť súčasné poznatky o tomto ochorení, a to predovšetkým o spôsoboch a metódach jeho diagnostiky a terapie.

Hlavné poznatky: Osteoporóza je progresívne metabolické ochorenie kostí, ktorého podstatou je nerovnováha v kostnej prestavbe. Toto ochorenie sa vyznačuje úbytkom kostného tkaniva a vznikom poréznych kostí, ktoré sú náchylné k vzniku zlomenín. Práve zlomeniny sú najzávažnejšou komplikáciou osteoporózy. V tejto práci sú detailne popísané v súčasnosti využívané diagnostické metódy a terapeutické možnosti. Rozpoznanie prítomnosti osteoporózy a následné zahájenie terapeutických opatrení je podstatnou zložkou v zvládnutí ochorenia. Existuje niekoľko prístrojových aj laboratórnych metód používaných k diagnostike, ktoré sú založené na rozličných princípoch. K zvládaniu tohto ochorenia je najčastejšie využívaná farmakoterapia ovplyvňujúca kostnú prestavbu, navodzujúca zmeny v prítomnosti či funkčnosti výkonných buniek kosti. K zlepšeniu kvality života u osôb trpiacich osteoporózou je taktiež odporúčané vykonávať adekvátnu fyzickú aktivitu a požívať vyváženú stravu.

Záver: Najvyužívanejšou diagnostickou technikou osteoporózy je dvoj-energetická röntgenová absorpciometria, ktorá skúma hustotu kosti. Laboratórne metódy diagnostiky sa zameriavajú na stanovenie hodnôt hormónov, enzýmov, a iných látok súvisiacich s kostným metabolizmom. V neposlednom rade je možné skúmať hladiny markerov kostnej prestavby. Osteoporóza sa nedá vyliečiť, je možné len znížiť riziko vzniku zlomenín. Terapia tohto ochorenia zahŕňa využitie farmakologických látok, ktoré potláčajú kostnú resorpciu či podporujú kostnú tvorbu. Celkové zdravie kostí je možné zlepšiť silovými cvičeniami a cvikmi k podpore stability, rovnováhy a flexibility. V jedálničku osteoporotických pacientov by nemal chýbať dostatočný príjem mikronutrientov a makronutrientov, predovšetkým proteínov a vápnika. Na mieste je taktiež suplementácia vitamínu D.

Kľúčové slová: kosť, zlomenina, osteoporóza, diagnostika, denzitometria, markery kostného obratu, farmakoterapia, fyzická aktivita

Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové
Department of Biological and Medical Sciences

Author: Silvia Klčová

Thesis supervisor: PhDr. Zdenka Kudláčková, Ph.D.

Form: Bachelor thesis

Study programme: Medical bioanalytics

Thesis title: Osteoporosis – Current trends in diagnostics and therapy

Background: This bachelor thesis is focused on elucidating the problem of osteoporosis. The aim of this work is to summarize current knowledge about this disease, especially about the methods of its diagnosis and therapy.

Main findings: Osteoporosis is a progressive metabolic bone disease that is based on an imbalance in bone remodeling. This disease is characterized by a loss of bone tissue and the formation of porous bones, that are prone to fracture. Fractures are the most serious complication of osteoporosis. This thesis describes in detail the currently used diagnostic methods and therapeutic principles. Recognition of the presence of osteoporosis and subsequent initiation of therapeutic measures is essential for the management of this condition. There are several instrumental and laboratory methods used for diagnosis, which are based on different principles. Pharmacotherapy affecting bone remodeling, by inducing changes in the presence or functionality of executive bone cells, is most commonly used to manage osteoporosis. To improve the quality of life in people suffering from osteoporosis, it is also recommended to perform adequate physical activity and eat a balanced diet.

Conclusions: The most widely used technique for examining bone density is dual-energy X-ray absorptiometry. Laboratory methods of diagnosis aim to determine the levels of hormones, enzymes, and other substances related to bone metabolism. Also, levels of bone turnover markers can be examined. Osteoporosis cannot be cured, it is only possible to reduce the risk of complications. Therapy of the disease involves the use of pharmacological agents, that suppress bone resorption or promote bone formation. Overall bone health can be improved by strength exercises and exercises to promote stability, balance, and flexibility. The diet of osteoporotic patients should not lack sufficient intake of micronutrients and macronutrients, especially proteins and calcium. Vitamin D supplementation is also appropriate.

Key words: bone, fracture, osteoporosis, diagnostics, densitometry, bone turnover markers, pharmacotherapy, physical activity

Obsah

1. ÚVOD	8
2. KOŠŤ – ZÁKLADNÁ CHARAKTERISTIKA	9
2.1 MAKROSKOPICKÁ STAVBA	9
2.2 MIKROSKOPICKÁ STAVBA.....	10
2.2.1 BUNEČNÁ ZLOŽKA	10
2.2.2 MEDZIBUNKOVÁ HMOTA	12
2.2.3 HISTOLOGICKÁ STAVA KOMPAKTNEJ KOSTI	12
2.2.4 HISTOLOGICKÁ STAVBA HUBOVITEJ KOSTI	13
2.3 REMODELÁCIA.....	14
2.4 ZLOMENINY A ICH HOJENIE.....	15
3. OSTEOPORÓZA	16
3.1 KLASIFIKÁCIA	17
3.1.1 PRIMÁRNA OSTEOPORÓZA	17
3.1.2 SEKUNDÁRNA OSTEOPORÓZA	18
3.1.3 JUVENILNÁ OSTEOPORÓZA	18
3.1.4 REGIONÁLNA A LOKALIZOVANÁ OSTEOPORÓZA	18
3.2 ETIOLÓGIA	18
3.2.1 KALCIUM.....	18
3.2.2 VITAMÍN D	19
3.2.3 PARATHORMÓN A KALCITONÍN	19
3.2.4 ESTROGÉNY	20
3.2.5 ANDROGÉNY.....	20
3.2.6 HORMÓNY ŠTÍTNEJ ŽĽAZY	20
3.2.7 KORTIZOL.....	20
3.2.8 SYSTÉM RANK, RANKL, OSTEOPROTEGERIN	21
3.2.9 GENETICKÉ FAKTORY	21
3.3 PREJAVY.....	22
3.4 KOMPLIKÁCIE	22
3.5 PREVALENCIA	23
4. PREVENCIA KOMPLIKÁCIÍ	24
5. DIAGNOSTIKA	25
5.1 ANAMNÉZA A KLINICKÉ VYŠETRENIE	26
5.2 DENZITOMETRIA.....	26
5.2.1 HODNOTENIE DENZITOMETRICKÝCH MERANÍ.....	27
5.2.2 DVOJ-ENERGETICKÁ RÖNTGENOVÁ ABSORPCIOMETRIA (DXA)	29

5.2.2.1	ĎALŠIE VYUŽITIE DXA V OSTEOLÓGII	31
5.2.3	KVANTITATÍVNA POČÍTAČOVÁ TOMOGRAFIA (QCT)	32
5.2.4	DIGITÁLNA RÖNTGENOVÁ RÁDIOGRAMMETRIA (DXR)	35
5.3	OSTATNÉ ZOBRAZOVACIE METÓDY	36
5.3.1	KVANTITATÍVNY ULTRAZVUK (QUS)	36
5.3.2	MAGNETICKÁ REZONANCIA (MRI)	37
5.3.3	KONVENČNÁ RÁDIOGRAFIA	39
5.4	LABORATÓRNE METÓDY DIAGNOSTIKY	41
5.4.1	MARKERY OSTEORESORPCIE	44
5.4.1.1	PYRIDINOLÍN (PYD) A DEOXYPYRIDINOLÍN (DPD)	45
5.4.1.2	C- a N-TERMINÁLNY TELOPEPTID (CTx, NTx)	45
5.4.1.3	TARTRÁT-REZISTENTNÁ KYSLÁ FOSFATÁZA (TRAP)	45
5.4.2	MARKERY OSTEOFORMÁCIE	46
5.4.2.1	KOSTNÝ IZOENZÝM ALKALICKEJ FOSFATÁZY (BALP)	46
5.4.2.2	OSTEOKALCÍN (OC)	46
5.4.2.3	C- a N- PROPEPTIDY PROKOLAGÉNU (PICP, PINP)	47
5.4.3	PRAKTICKÉ ASPEKTY ANALÝZY KOSTNÉHO METABOLIZMU	47
6.	TERAPIA	49
6.1	FARMAKOLOGICKÝ PRÍSTUP	49
6.1.1	HORMONÁLNA SUBSTITUČNÁ LIEČBA (HRT)	52
6.1.2	SELEKTÍVNE MODULÁTORY ESTROGÉNOVÝCH RECEPTOROV (SERMs)	53
6.1.3	BISFOSFONÁTY	54
6.1.4	DENOSUMAB	57
6.1.5	TERIPARATID	58
6.1.6	STROMCIUM-RANELÁT	60
6.1.7	POKROKY VO FARMAKOTERAPII	61
6.1.7.1	ROMOSUZUMAB	62
6.1.7.2	ODANACATIB	63
6.2	NEFARMAKOLOGICKÉ MOŽNOSTI	64
6.2.1	FYZICKÁ AKTIVITA	64
6.2.2	NUTRIČNÝ PRÍSTUP	66
7.	ZÁVER	67
8.	POUŽITÉ SKRATKY	69
9.	ZOZNAM OBRÁZKOV	70
10.	ZOZNAM TABULIEK	70
11.	POUŽITÁ LETERATÚRA	71

1. ÚVOD

Ako všetky ďalšie orgány ľudského tela, aj kosti môžu byť postihnuté radou ochorení. Jednou z nich je osteoporóza. Toto metabolické ochorenie je charakterizované úbytkom kostnej hmoty a zmenami v kostnej mikroštruktúre, zodpovednými za zvýšené riziko vzniku zlomenín.

Celosvetový výskyt osteoporózy je v súčasnej dobe na vzostupe. Spoločne so zvyšujúcou sa strednou dĺžkou života, je zaznamenávaný aj zvýšený nárast prípadov ochorení postihujúcich staršiu populáciu. Osteoporóza nepochybne patrí medzi tieto choroby. Aj napriek tomu, že osteoporóza môže mať niekoľko príčin vzniku a je kategorizovaná do viacerých skupín, jej najčastejší výskyt je zaznamenaný v senilnej populácii. Postihnuté bývajú postmenopauzálné ženy, rovnako tak aj muži s vekom obvyčajne v rozpätí šesťdesiateho až sedemdesiateho roku života.

Najzákernejšou vlastnosťou osteoporózy je, že úbytok kostného tkaniva prebieha ticho a nepovšimnute. Prítomnosť postupného rednutia kostí sa môže skrývať a neprejavíť až po dobu niekoľkých rokov. Keďže nástup ochorenia nebolí, samotný pacient vo veľa prípadoch ani nevie, že osteoporózou trpí. Štruktúra kostí sa s progresiou osteoporózy stane natoľko krehká, že aj malá sila pôsobiaca na kosť, či neopatrný pohyb, môže spôsobiť závažnú zlomeninu.

Táto práca sa snaží o kvalitné a relatívne stručné zhrnutie dostupných informácií o osteoporóze, a tým zvýšiť informovanosť rizikových skupín pacientov o tomto ochorení. Starnutie však patrí k životu všetkých z nás. Preto informáciami o tak často sa vyskytujúcom ochorení ako je osteoporóza, nie je na škodu edukovať naprieč všetkými vekovými kategóriami zaujímajúcimi sa o túto problematiku.

V jednotlivých kapitolách sú postupne popísané a vysvetlené súčasné poznatky zahŕňajúce štruktúru, fyziologické pochody a remodeláciu zdravých kostí, až po ich patologické zmeny súvisiace s osteoporózou. Taktiež sú spomenuté príčiny vzniku, prejavy a komplikácie tohto ochorenia, rovnako ako možnosti prevencie. Hlavná časť práce sa zameriava na spôsoby diagnostiky osteoporózy a jej liečby.

Žiť s osteoporózou sa dá. Treba len vedieť, ako správne k tomuto ochoreniu pristupovať. Veríme, že nasledujúce stránky poskytnú ucelený pohľad na toto ochorenie a budú prínosom komukoľvek, so záujmom o hlbšie porozumenie dostupným a súčasne využívaným možnostiam v diagnostike a terapii osteoporózy.

2. KOSŤ – ZÁKLADNÁ CHARAKTERISTIKA

Kosť je jedno z najtvrdších a najodolnejších tkanív ľudského tela. Jedná sa o spojivové tkanivo ktoré má podpornú, ochrannú, skladovaciu a pohybovú funkciu – tvorí pasívny pohybový aparát. [1, 2]

Podopiera telesné štruktúry a mäkké tkanivá, chráni životne dôležité vnútorné orgány v dutine lebkovej a hrudnej, obklopuje kostnú dreň v ktorej prebieha krvotvorba. Kostné tkanivo taktiež slúži ako zásobáreň minerálov, najvýznamnejšie vápnika a fosforu, ktoré dodávajú kosti tvrdosť a pevnosť, popri zachovaní pružnosti. Dlhé kosti fungujú ako systém pák na ktoré sa upínajú kostrové svaly, s ktorými spoločne zaisťujú pohyblivosť tela. [1, 2]

2.1 MAKROSKOPICKÁ STAVBA

Kosti ľudského tela sa obecné delia do štyroch kategórií. Dlhé, krátke, ploché a nepravidelné kosti – nezapadajúce do žiadnej z predchádzajúcich troch kategórií. Kosti sa vyskytujú v rôznych veľkostiach a tvaroch, prispôbených konečným potrebám. [1]

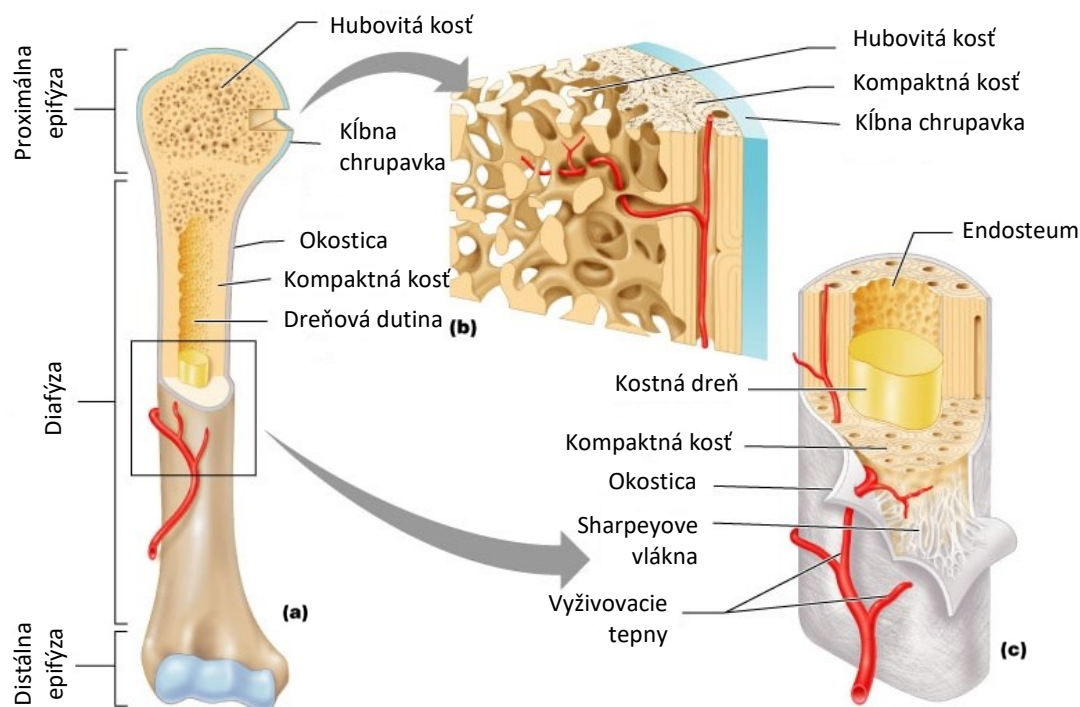
Anatomicky sa hlavné časti dlhých kostí popisujú ako diafýza a epifýza. Diafýza je stredná, predĺžená časť, tvoriaca pozdĺžnu os kosti. Ako epifýzy sa označujú koncové časti kostí. Prechod medzi epifýzou a diafýzou sa nazýva metafýza. Kosť je tvorená tromi, respektíve štyrmi základnými zložkami. Sú nimi vonkajší obal, inak nazývaný okostica, vlastné kostné tkanivo, vnútorný obal – endosteum a dreňová dutina. Štruktúra kosti je graficky znázornená na obrázku č. 1. [1, 2]

Periosteum – okostica tvorí vonkajší väzivový obal kostí. Je to pevná vrstva väziva tvorená kolagénnymi vláknami. Pokrýva povrch kosti všade okrem kĺbných častí na konci epifýz, kde sa nachádza chrupavka. Periost je ku kosti fixovaný kolagénnymi vláknami prenikajúcimi do kosti. Tieto zväzky sa nazývajú Sharpeyove vlákna. Okostica je bohato prekrvená, čo je významné pre výživu vlastného kostného tkaniva. Jej cievy prenikajú do kosti pomocou Volkmannových kanálikov. Počas rastu a pri regenerácii poškodenej kosti sa nachádzajú vo vrstve periostu priliehajúcej na povrch kosti osteoblasty a osteoklasty, napomáhajúce kostnej prestavbe. [1, 2]

Kostné tkanivo je tvorené dvoma makroskopicky, mikroskopicky ale aj funkčne rozdielnymi zložkami. *Substantia compacta* (hutné, kompaktné kostné tkanivo) tvorí vonkajšiu časť kosti priliehajúcu ku okostici. *Substantia spongiosa/trabecularis* (trámčité, hubovité kostné tkanivo) tvorí vnútornú časť kostí, a to prevažne epifýz. [1, 2]

V centrálnej oblasti dlhých kostí je *dreňová dutina*, ktorá je spoločne s priestormi medzi hubovitým kostným tkanivom vyplnená kostnou dreňou. Postupom veku sa krvotvorná (červená) kostná dreň mení na stukovatenu (žltú), ktorá sa stratou tuku mení na sivú kostnú dreň, typickú pre staršiu populáciu. [1, 2]

Endosteum je väzivová vrstva podobná periosteu, nachádzajúca sa medzi kostným tkanivom a kostnou dreňou. Má podobnú stavbu a vlastnosti ako periost, ale kvôli tenšej hrúbke má pre výživu a regeneráciu kosti menší význam. [1, 2]



Popis: (a) pohľad na kosť spredu, čelný pozdĺžny rez hornej polovice kosti – zobrazená vnútorná časť
 (b) detail časti obrázku (a) s hubovitou a kompaktnou kosťou epifýzy
 (c) detail diafýzy z obrázku (a)

Obrázok č. 1: Stavba dlhej kosti (humerus) [2]

Krátke, ploché a nepravidelné kosti sú svojou štruktúrou obdobné dlhým kostiam. Skladajú sa z okostice, ktorá pokrýva vonkajšiu stranu kompaktného kostného tkaniva, a z endostea, pokrývajúceho vnútornú časť hubovitého tkaniva. Taktiež obsahujú kostnú dreň, ale bez prítomnosti dreňovej dutiny – dreň sa nachádza medzi trámami hubovitého kostného tkaniva. [2]

2.2 MIKROSKOPICKÁ STAVBA

Rovnako ako iné spojivé tkanivá, sa kostné tkanivo skladá z buniek oddelených medzibunkovou hmotou. Taktiež sa v kosti nachádzajú kolagénne vlákna, základná hmota, minerálne soli a malé množstvo tkanivového moku. [2]

2.2.1 BUNEČNÁ ZLOŽKA

Kostné tkanivo sa skladá z troch základných typov funkčných buniek, a to osteoblastov, osteocytov a osteoklastov.

Osteoblasty sú jednojadrové bunky kubického tvaru, pochádzajúce z mezenchýmových kmeňových buniek. Ich činnosťou vzniká kosť. Syntetizujú organické zložky kostnej matrix – kolagén typu I, glykoproteíny, proteoglykany a podieľajú sa na ukladaní anorganických látok. Na povrchu kostnej medzibunkovej hmoty sa nachádzajú aktívne osteoblasty, v podobe vrstvy vzájomne prepojených buniek pomocou medzerových spojov – *gap junctions/nexus*. Tieto bunky vytvárajú osteoid – vrstvu bohatú na kolagén, medzi ktorého vlákna sa ukladajú minerálne komponenty kosti. Mineralizáciu podporujú ďalšie zložky uvoľňované z osteoblastov. Polypeptid osteokalcín zvyšuje miestnu koncentráciu vápenatých kationov tým, že ich na seba viaže. Enzým alkalická fosfatáza naopak zvyšuje koncentráciu fosforečnanových aniónov. Vďaka lokálne zvýšeným koncentráciám týchto dvoch zložiek sú tvorené kryštálky hydroxyapatitu $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$. Tým sa vytvára mineralizovaná kostná matrix prekrývajúca proteoglykany a kolagénne vlákna. Konečné metabolické štádium osteoblastu zahŕňa viacero záverov. Bunky môžu byť obklopené vytvorenou kostnou masou v ktorej sú úplne zaliaté, čím sa menia na osteocyty. Taktiež sa môžu stať krycími bunkami uloženými na povrchu kostnej matrix. Väčšina osteoblastov však zaniká – podlieha apoptóze, čiže programovanej bunkovej smrti. [1, 3]

Osteocyty sú bunky tvaru mandle s početnými výbežkami. Vznikajú z osteoblastov zaliatím do kostnej masy. Sú uložené v lakunách, dutinkách mineralizovanej hmoty kostného tkaniva. Vlákňité výbežky cytoplazmy osteocytov vstupujú do kanálikov (*canaliculi ossei*), kde sú spojené s výbežkami susedných buniek. Takto sú osteocyty schopné, pomocou nexov na konci výbežkov, vzájomnej medzibunkovej komunikácie, a taktiež komunikácie s osteoblastmi a bunkami periosteia či endosteia. Tieto komunikačné kanály umožňujú pohyb nutričov z krvného riečiska ciev do jednotlivých buniek. Hlavnou funkciou osteocytov je ich aktívna účasť pri udržiavaní zloženia kalcifikovanej medzibunkovej hmoty. Osteocyty produkujú rôzne proteíny a látky s parakrinným a endokrinným účinkom, ktoré sa podieľajú na riadení kostnej remodelácie. Jedným z takýchto proteínov je sklerostín, podieľajúci sa na inhibícii osteoformácie. Mechanická záťaž na kosť má na tvorbu tohto proteínu negatívny vplyv, čo má za následok zvýšenú tvorbu kostného tkaniva. Touto signálnou dráhou osteocyty dokážu regulovať odpoveď osteoblastov na mechanické zaťaženie. [1, 3, 4]

Osteoklasty sú veľmi objemné, viacjadrové pohyblivé bunky. Ich charakteristický mohutný vzhľad je daný tým, že vznikli fúziou monocytov pôvodom z kostnej drene. Vznik osteoklastov indukujú osteoblasty tvorbou polypeptidov M-CSF (rastový hormón pre makrofágy) a RANKL (ligand pre receptorový aktivátor nukleárneho faktoru kappa B) pod vplyvom parathormónu. Osteoklasty sa nachádzajú v tesnej blízkosti povrchu kostí. Podieľajú sa na odstraňovaní medzibunkovej hmoty pri resorpcii či prestavbe kosti. Počas tohto procesu sa nachádzajú v dutine, ktorá sa nazýva Howshipova lakuna. V nej sa deje vlastná resorpcia medzibunkovej hmoty pomocou vylučovaných kyslých protónov, vďaka

ktorým nastáva degradácia hydroxyapatitu, z ktorého sú uvoľňované ionty vápnika Ca^{2+} a fosforečnanu PO_4^{3-} do krvného riečiska. Osteoklasty taktiež uvoľňujú metaloproteázy, lyzozomálne enzýmy a iné hydrolytické enzýmy štiepiace proteíny a ďalšiu organickú zložku kosti. Ich aktivita je regulovaná a kontrolovaná ostatnými bunkami kostného tkaniva pomocou regulačných faktorov. Bunky prítomné v okolí osteoklastov (osteoblasty, makrofágy a lymfocyty) stimulujú ich resorpčnú činnosť. Taktiež sú stimulované parathormónom a kalcitriolom – vitamín D3. Naopak inhibíciu činnosti osteoklastov zapríčiňuje kalcitonín. [2, 3, 5]

2.2.2 MEDZIBUNKOVÁ HMOTA

Medzibunkovú hmotu tvorí ossein (osteoid), čo je názov pre ešte nemineralizovanú kostnú hmotu. Ide o zväzky kolagénnych fibríl spojené základnou amorfnou hmotou. Do osseinu sa ukladajú kryštáliky solí, čím vzniká mineralizovaná medzibunková hmota. Pomer medzi osseinom a minerálnou zložkou sa v priebehu života človeka mení, pričom soli vekom pribúdajú. Práve kvôli pribúdajúcej minerálnej zložke sú kosti v staršom veku krehké, a v mladosti naopak pružnejšie. [1]

Kostné tkanivo obsahuje po chemickej stránke organickú aj anorganickú zložku. Vzájomnou kombináciou týchto súčastí má kosť možnosť dosiahnuť dostatočnú odolnosť a silu, bez nadmernej krehkosti. [2, 3, 6]

Organická zložka (35 % hmoty) obsahuje z prevažnej časti kolagénne vlákna typu I. Súčasťou sú tiež aj proteoglykany, glykoproteíny, proteíny ktoré viažu vápnik (osteokalcín) a fosfatázy spúšťajúce kalcifikáciu medzibunkovej hmoty. [2, 3, 6]

Anorganická zložka (65 % hmoty) viazaná na organickú zložku, je tvorená hydroxyapatitom a minerálnymi soľami – z veľkej časti fosforečnanom vápenatým. Soli sa vyskytujú v podobe pevných malých kryštálikov nachádzajúcich sa v medzibunkovej hmote. Tieto kryštáliky poskytujú kosti efektívnu tvrdosť a odolnosť voči tlaku. V kosti sa taktiež nachádzajú uhľičitany, citráty a rada stopových prvkov. [2, 3, 6]

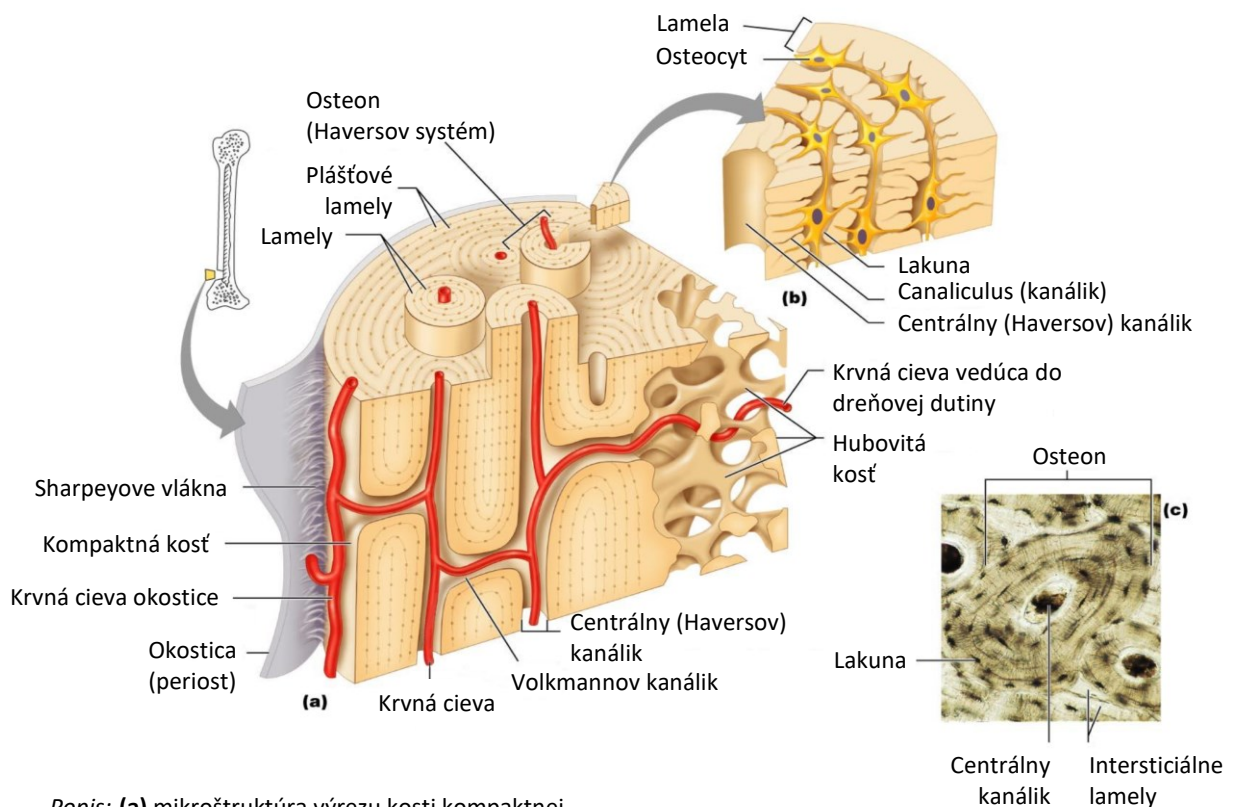
2.2.3 HISTOLOGICKÁ STAVA KOMPAKTNEJ KOSTI

Základnou štruktúrnou zložkou kosti kompaktnej je osteon, inak nazývaný aj Haversov systém, zobrazený na obrázku č. 2. Osteon sa skladá z kostných lamiel, čo sú koncentricky usporiadané trubičky tvorené rovnobežnými zväzkami kolagénnych fibríl. V histologickom preparáte kosti kompaktnej sa osteony nápadne podobajú letokruhom stromu, vid'. obrázok č. 2 časť (c). Medzi jednotlivými lamelami sa nachádzajú lakuny – malé dutinky, v ktorých sú uložené osteocyty. Ich výbežky sa nachádzajú v kanálikoch *canaliculi ossei* a sú vzájomne spojené pomocou *gap junctions/nexus*. Uprostred Haversovho systému sa nachádza centrálny kanálik obsahujúci krvné cievy, nervové vlákna a riedke väzivo, u väčších systémov sa môžu vyskytovať aj lymfatické cievy. Jednotlivé centrálny kanáliky sú medzi sebou prepojené a vytvárajú priestorovú sieť. Výživa buniek osteonu je zabezpečená

cievami centrálného kanáliku, a tiež aj cievami periostu prenikajúcimi do kosti pomocou Volkmannových kanálikov. Osteocyty si pomocou nexov predávajú z bunky do bunky živiny. Tento postupný proces je jedinou cestou výživy osteocytov, pretože kostná matrix je natoľko hutná, že nemôže slúžiť ako transportné médium pre živiny. Osteony sú medzi sebou oddelené cementovou líniou tvorenou anorganickými látkami. [2, 6]

Medzi jednotlivými Haversovými systémami sa nachádzajú intersticiálne (vmedzerené) lamely. Sú to pozostatky lamiel starších osteonov, zredukovaných v procese remodelácie. Tento proces je súčasťou metabolismu kosti, prebieha počas celého života. [2, 6]

Vnútorne a vonkajšie plášťové (obvodové) lamely sa nachádzajú na periostálnom a endostálnom povrchu kompaktnej kosti, v paralelnom usporiadaní. [2, 6]



Popis: (a) mikroštruktúra výrezu kosti kompaktnej
 (b) detail Haversovho systému z časti obrázku (a)
 (c) histologický rez kosti kompaktnej, mikrofotografia pri zväčšení 250x

Obrázok č. 2: Haversov systém (osteon) [2]

2.2.4 HISTOLOGICKÁ STAVBA HUBOVITEJ KOSTI

Hubovitá kosť je tvorená prepojenými trámami, pokrytými endosteom. Medzery medzi jednotlivými trámami sú vyplnené kostnou dreňou. Štruktúra hubovitej kostnej hmoty je menej zložitá, ako je tomu u kosti kompaktnej. Trámce sú taktiež tvorené lamelami, ktoré sú však príliš malé na to, aby sa v nich mohli

vyskytovať osteony alebo hlavné cievy. Preto sú bunky hubovitej kosti vyživované len kapilármi endostea. [2, 6]

Priestorové usporiadanie trámecv hubovitej kosti sa v priebehu života mení. Malé deti majú nepravidelne usporiadané trámce. Počas vývoja a postupného zaťažovania kostí pohybom, sa trámce pretvárajú do smeru v závislosti k maximálnemu zaťaženiu, a tým aj najvyššej odolnosti kosti. [6]

2.3 REMODELÁCIA

Kosť je aj napriek jej pevnosti a zdanlivej stálosti veľmi dynamickým a aktívnym tkanivom. Proces kostnej prestavby – vstrebávanie a novotvorba, sú súčasťou jej dynamického fungovania. Ročná prestavba hubovitého kostného tkaniva tvorí 28 % jeho celkovej masy, u kompaktného tkaniva ide o 4 %. Celková štatisticky priemerná prestavba kostí za jeden rok, je udávaná na 10 %. [2, 7]

Prestavba kostí je ovplyvňovaná rôznymi faktormi. Hormonálne vplyvy zohrávajú najdôležitejšiu úlohu. K iniciácii remodelácie prispieva rastový hormón a parathormón, ovplyvňujúce aktivitu osteoklastov a mobilizujúce vápnik a fosforečnany. Hormóny pohlavných žliaz spolu s kalcitonínom remodeláciu naopak tlmia tým, že brzdia resorpciu kostnej matrix. [6]

Neustála prestavba kostí je realizovaná z niekoľkých dôvodov. Remodelácia pomáha k udržiavaniu stabilných koncentrácií minerálnych látok v telesných tekutinách, a to konkrétne vápnika Ca^{2+} a fosforečnanu PO_4^{3-} . Kosť sa prestavbou tiež prispôsobuje individuálnym požiadavkám človeka na odolnosť voči mechanickým silám. Osteony compactnej kosti aj trámce hubovitého kostného tkaniva sú neustále nahradzované novými, viac odolnými pre aktuálne podmienky. Preto u ľudí dlhodobo pripútaných na lôžko kosti postupne atrofujú. Remodelácia taktiež slúži k opravám mikroskopických poškodení a predchádza únave materiálu. Výsledok kostnej remodelácie závisí od veku. U detí je rýchlosť kostnej obmeny tak vysoká, že prevažuje novotvorba. Rovnováha medzi odbúraním a tvorbou je u zdravých dospelých ľudí. Odbúranie naopak prevláda u osôb v staršom veku. [2, 6, 7]

Hlavnými aktérmi kostnej prestavby sú bunky kostí – osteoklasty a osteoblasty. Osteoklasty resorbujú kostné tkanivo, ktoré je následne činnosťou osteoblastov nahradené osseinom – novovzniknutou nemineralizovanou kostnou hmotou tvorenou kolagénom. Táto sa ukladaním minerálov mení na kalcifikovanú hmotu. Celý proces je komplexný, dynamický a prebieha súčasne na viacerých miestach. [4]

Vyrovnaná bilancia kostného odbúravania a novotvorby je zabezpečená vzájomnou koordináciou osteoblastov a osteoklastov. Osteoblasty produkujú cytokín M-CSF podporujúci proliferáciu osteoklastov. Membránový proteín osteoblastov – RANKL interaguje s receptorom RANK prítomným na prekursorových bunkách osteoklastu. Táto interakcia je nutná k fúzii prekursorových buniek osteoklastu, k ich diferenciácii a aktivácii na funkčný osteoklast. Osteoblasty taktiež dokážu blokovať

účinkov a dôsledky vlastného RANKL tvorbou proteínu OPG (osteoprotegerin), ktorý figuruje ako rozpustný receptor pre RANKL a bráni interakcii RANKL–RANK. Hormóny ovplyvňujúce kostnú remodeláciu zasahujú do rovnováhy RANKL/OPG, čím posúvajú bilanciu kostnej prestavby či už k novotvorbe, alebo k odbúravaniu. Príkladom sú estrogény ktoré zvyšujú tvorbu OPG, čím zamedzujú účinkom RANKL a tým aj vzniku a aktivácii osteoklastov. Výsledkom pôsobenia týchto hormónov je spomalenie odbúravania kostnej hmoty. Ženy po menopauze majú nedostatok estrogénov, preto trpia odbúraním kostí v dôsledku veľkého počtu aktívnych osteoklastov. [7]

U pacientov trpiacich osteoporózou je potrebné monitorovanie kostnej prestavby, ktorú je snaha udržiavať vo fyziologických rozmedziach. Zvýšený kostný obrat vedie k špatnej mineralizácii kosti a tým k mikropoškodeniam. Biochemicky sa kostná remodelácia prejavuje vylučovaním degradačných produktov kolagénu kostí, a je ukazovateľom rizika fraktúr. [8]

Prevaha odbúravania či novotvorby u kostnej prestavby je zodpovedná za výslednú kostnú densitu – obsah hydroxyapatitu v kosti. Označuje sa ako BMD (bone mineral density), čiže kostná minerálová hustota. [8]

2.4 ZLOMENINY A ICH HOJENIE

Zlomeniny – fraktúry sú mechanicky navodené poruchy celistvosti kostného tkaniva. Posttraumatické zlomeniny vznikajú presiahnutím prahu odolnosti kosti či už tlakom, ťahom, ohybom alebo skrútením. Patologické zlomeniny sa vyskytujú v ochorením pozmenenom tkanive, bez presiahnutia fyziologických medzí odolnosti kosti. [4]

Základné rozdelenie fraktúr je na zlomeniny úplné – vyznačujúce sa prerušením súvislosti kosti aj periostu, a neúplné – kde sa jedná o nalomenie. Taktiež sa zlomeniny delia na základe toho či došlo k porušeniu kože, na fraktúry otvorené a uzatvorené. Liečebným procesom u zlomenín je repozícia, čiže vrátenie koncových častí zlomenej kosti do pôvodnej polohy. Pri uzatvorenej fraktúre prevádza repozíciu samotný lekár, otvorená fraktúra sa musí riešiť chirurgickým zákrokom. [2, 4]

Hojenie zlomenín je komplexný proces, ktorý zahŕňa niekoľko fáz. Priebeh u jednoduchých, vnútorných zlomenín je nasledujúci. Ako prvá sa v dôsledku porušenia a krvácania z ciev v perioste aj vo vnútri kosti vytvorí krvná zrazenina, inak nazývaná aj hematóm. V bezprostrednom okolí fraktúry prebieha zápalová reakcia. Makrofágy zbavujú poškodenú oblasť od fragmentov zlomenej kosti a nekrotického tkaniva. V ďalšej, reparačnej fáze, sa vďaka zvýšenej proliferácii buniek perioste a endoste vytvára väzivovo-chrupavkový svalok. Ten je najskôr tvorený granulačným tkanivom, ktoré sa postupne mení na husté spojivé tkanivo obsahujúce chrupavku. Kalcifikáciou sa vytvárajú nové trámce, ktoré spájajú časti zlomenej kosti a zúčastňujú sa tvorby kostného svalku. Nasledovne tento kostný svalok podlieha kostnej prestavbe. Novovzniknutá kostná hmota je obdobná miestu pred fraktúrou, schopná odolávať rovnakej mechanickej záťaži. [2, 4]

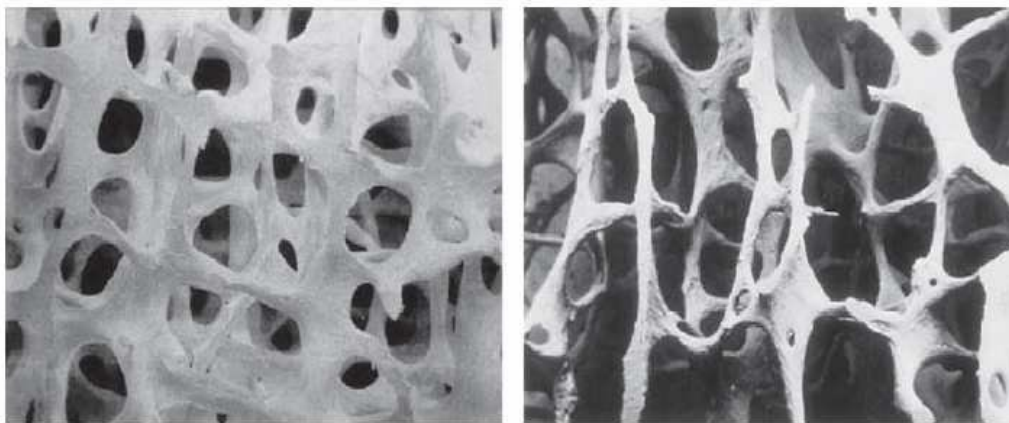
3. OSTEOPORÓZA

Rada ochorení vysvetľuje podstatu chorobného stavu už vo svojom názve, a inak to nie je ani u osteoporózy. Jedná sa o ochorenie charakteristické porozitou kostí.

Definícia osteoporózy sa historicky vyvíjala, a aj naďalej vyvíja a dopĺňa, v závislosti na najnovších poznatkoch a štúdiách. V minulosti bola osteoporóza pripisovaná ľuďom so zvýšenou lomivosťou kostí, a tým aj častejším vznikom zlomenín. Ochorenie bolo definované najmä poruchou kvantity kostnej hmoty a obsahu minerálov. Dnes už však vieme, že do patológie osteoporózy je zahrnutá aj rada ďalších charakteristík skeletu, mimo iné aj genetických faktorov. [9]

V súčasnosti je osteoporóza popisovaná ako progresívne metabolické ochorenie skeletu. Hlavnými charakteristickými vlastnosťami sú predovšetkým poruchy vo výstavbe kostného tkaniva, a úbytok celkovej kostnej hmoty. To má za následok vznik krehkých a poréznych kostí, ktorých štruktúra je bližšie priblížená na obrázku č. 3. Redukcia mineralizácie a zmeny v mikroarchitektúre kostného tkaniva vedú k zvýšenej fragilitate kostí, so zvýšenou náchylnosťou k zlomeninám. [9, 10]

Patofyziológia tohto ochorenia je charakterizovaná znížením množstva kostnej hmoty na jednotku objemu kosti, pričom základné biochemické a histologické zloženie kosti je normálne. Osteoporotické zlomeniny vznikajú neadekvátnou záťažou na kosť, obvykle iba slabým tlakom či pohybom. Osteoporóza môže postihovať všetky kosti v tele, avšak niektoré z nich sú viac náchylné k fraktúram. Ide o zlomeniny zápästia, predlaktia, dlhých kostí, zlomeniny krčku kosti stehennej a fraktúry stavcov chrbtice. [8, 10]



Obrázok č. 3: Morfológický rozdiel medzi zdravým (vľavo) a osteoporotickým (vpravo) hubovitým kostným tkanivom [11]

3.1 KLASIFIKÁCIA

Osteoporóza je kategorizovaná do jednotlivých subtypov na základe viacerých charakteristík. Z etiopatogenetického hľadiska sa delí na dva základné typy. Primárna a sekundárna osteoporóza. [12]

3.1.1 PRIMÁRNA OSTEOPORÓZA

Medzi primárnu osteoporózu sa radí *idiopatická* osteoporóza (bez známej príčiny) a *involučná* (prirodzená) osteoporóza. Druhá spomínaná sa manifestuje na podklade veku pacienta, a ďalej sa delí podľa Riggsa na *typ I* – postmenopauzálnu a *typ II* – senilnú osteoporózu. U žien však nemožno určiť presnú hranicu medzi týmito dvoma typmi, pretože senilná osteoporóza sa z určitej časti prelína s postmenopauzálnou. [12, 13]

Osteoporóza I. typu (postmenopauzálna)

Je to najčastejšie sa vyskytujúci typ osteoporózy. Nástup ochorenia prichádza 15-20 rokov po menopauze, približne v 55. až 65. roku života ženy. Najviac postihnutou časťou skeletu je trabekulárna – hubovitá kosť, čomu nasvedčujú časté fraktúry distálneho predlaktia či zlomeniny stavcov chrbtice. Väčšina pacientiek netrpí závažnými klinickými príznakmi, až kým u nich nenastane zlomenina.

Za patofyziologický mechanizmus vzniku je považovaný pokles syntézy estrogénov, čo má za následok zvýšenú aktivitu osteoklastov. Tie spôsobujú celkový úbytok kostnej hmoty, ako následok prevahy odbúravania kosti nad jej novotvorbu. V období klimaktéria má asi 35 % žien podpriemernú hustotu kostnej masy, a až u 14 % žien je dosiahnutý predstupeň osteoporózy, charakterizovaný znížením kostnej hustoty – osteopénia. Štúdie preukazujú prínos včasnej liečby estrogénmi, ako preventívne opatrenie voči nasledujúcej strate kostnej hmoty. [8, 13, 14, 15]

Osteoporóza II. typu (senilná)

Postihuje ženy aj mužov (v pomere 2:1) vo veku nad 70 rokov. Kostná hmota ubúda rovnako v hubovitej, ako aj kompaktnnej časti kostí. Najčastejšie vyskytujúce sa zlomeniny sú fraktúry dlhých kostí (humerus, rádus, tibia) a krčku kosti stehennej (femuru). [8, 14, 15]

Medzi významné patologické faktory vzniku senilnej osteoporózy sa radí vekom znižujúca osteoformácia – znížená aktivita a vitalita buniek kostnej prestavby, menovite osteoklastov a osteoblastov. [8, 14, 15]

Ľudia vo vyššom veku taktiež trpia nedostatkom kalcia a aktívneho metabolitu vitamínu D – kalcitriolu, ktoré sú stavebnými materiálmi kostí. V dôsledku zníženej hladiny kalcitriolu sa obmedzuje možnosť vstrebávania kalcia, ktorého koncentrácia v krvi klesá. Tento nedostatok vyvolá tvorbu a vyplavovanie parathormónu z príštítných teliesok. Hormón pôsobí na bunky kostného tkaniva, a to predovšetkým dlhých kostí, z ktorých uvoľňuje pre organizmus potrebné kalcium. [8, 14, 15]

3.1.2 SEKUNDÁRNA OSTEOPORÓZA

Príčinou sekundárnej osteoporózy sú iné známe ochorenia, ktoré vedú k zmene v kostnej remodelácii. Etiológia je rôzna. Súvisí prevažne s primárnym ochorením, ktorého dôsledok je vyvolanie sekundárnej osteoporózy.

Príklady súvislostí osteoporózy s inými poruchami zdravia:

- **hormonálne príčiny** → tehotenstvo a laktácia, diabetes mellitus, Cushingov syndróm, hypertyreóza, hyperparatyreóza, primárny hypogonádizmus
- **lieky** → dlhodobé užívanie glukokortikoidov (>7,5 mg/deň), heparín, antiepileptiká, cytostatiká, metotrexát
- **nutričné vplyvy** → malabsorpcia, malnutrícia, celiakia, anorexia nervosa, bulímia, deficit vitamínu D a kalcia
- **neoplázia** → mnohopočetný myelóm
- **dedičné ochorenia** → osteogenesis imperfecta
- **chronické ochorenia pečene a obličiek**
- **skolióza** [10, 13, 14]

3.1.3 JUVENILNÁ OSTEOPORÓZA

Je to prechodný typ osteoporózy vyskytujúci sa u mladých ľudí hlavne v období puberty. Príčinou je celkový zrýchlený rast organizmu – aj kostí. Prejavuje sa bolesťami v oblasti krížov a u pätách nôh. Môže byť príčinou zlomenín v tomto mladom období. [14]

3.1.4 REGIONÁLNA A LOKALIZOVANÁ OSTEOPORÓZA

Regionálna osteoporóza vzniká následkom dlhodobej imobilizácie končatiny pri zlomeninách, pri poškodení šliach a u reumatických zápalov kĺbov. [14]

Lokalizovaná osteoporóza postihuje len určitú časť kosti alebo iba niekoľko kostí, nie celý skelet. Príčinou môžu byť zmeny prúdenia krvi periosteom či Haversovým systémom, alebo metabolické zmeny. Lokalizovaná osteoporóza je taktiež spájaná s mechanickým poškodením, ktoré cestou mechanoreceptorov lokálne pozmeňuje kostnú hmotu. [10]

3.2 ETIOLÓGIA

Osteoporóza je ochorenie charakterizované znížením obsahu kostnej hmoty, ktorá je výsledkom remodelácie kosti. V detstve prevláda tvorba kostí, v dospelosti sú procesy tvorby aj resorpcie vyvážené. Maximum kostnej hmoty (PBM – peak bone mass) človek dosahuje vo veku 25-35 rokov, pričom muži dosahujú podstatne vyšších

hodnôt, než tomu býva u žien. PBM je až z 80 % určené genetickými faktormi, avšak až 30 % z nich má človek možnosť ovplyvniť životou správou do svojho 25. roku života, a to predovšetkým dostatočným pohybom a stravou bohatou na bielkoviny a vápnik. Po tomto období sa kostná hmota z prirodzených príčin odbúrava. Kosti tak strácajú vápnik rýchlejšie, než ho dokážu nahradiť. Taktiež je spomalená prestavba kostí, v ktorých začína s pribúdajúcim vekom dochádzať k pomalému poklesu kostnej masy. Rýchlosť ubúdania býva rovnaká u oboch pohlaví. Výrazné zrýchlenie znižovania obsahu kostnej hmoty nastáva u žien v období menopauzy, na podklade straty ochranného účinku estrogénov. Čím viac a rýchlejšie ubúda kostná hmota, tým sú kosti slabšie a viac krehké. [8, 10, 14]

Množstvo kostnej hmoty je dôležitým faktorom vzniku osteoporózy. Čím je kostnej hmoty viac, tým sa znižuje riziko vzniku osteoporózy. Naopak, hlavnou príčinou tohto ochorenia je nerovnováha v remodelácii, pri ktorej resorpcia kosti prevláda nad jej novotvorbou. Na vytváranie kostnej hmoty má vplyv viacero činiteľov, mimo iné aj genetické faktory, príjem vitamínu D a príjem vápnika (hlavne v detstve), výživa a pohybová aktivita. [13]

3.2.1 KALCIUM

Kosti sú najväčšou zásobárňou vápnika v ľudskom tele. Jeho nedostatočný príjem, či znížená schopnosť absorpcie z potravy, vedú k rozvoju osteoporózy. U staršej populácie ľudí býva často negatívna kalciová bilancia. Vápnik sa radí medzi látky ktoré potláčajú resorpciu kostí vďaka potlačeniu pôsobenia parathormónu. [13]

3.2.2 VITAMÍN D

Vitamín D sa radí medzi steroidné hormóny. Hlavný biologický účinok má jeho metabolicky aktívny metabolit D3, kalcitriol $[1,25-(OH)_2-D]$. Vitamín D3 pôsobí priamo na enterocyty, kde zvyšuje črevnú absorpciu vápnika, čím napomáha k udržaniu jeho celkovej sérovej koncentrácie v organizme. Tvorba vitamínu D3 je zabezpečená pomocou slnečného žiarenia pôsobiaceho na kožu, ktoré dostačujúco pokrýva potreby organizmu. V staršom veku dochádza k prirodzenému poklesu syntézy vitamínu D3 z dôvodu starnutia miesta jeho syntézy – kože. Osoby staršie 70 rokov produkujú až o 30 % menej vitamínu D3, než mladšie osoby vystavené rovnakému množstvu slnečného žiarenia. Vitamín D má podstatný význam pre vývin kostí a ich celoživotný metabolizmus. V detstve jeho nedostatok spôsobuje nedostatočný rast. V dospelosti vedie k vzniku sekundárnej hyperparatyreózy z následným vyplavovaním vápnika z kostí, čoho dôsledkom je vzniknutie osteomalácie či osteoporózy. [13, 15]

3.2.3 PARATHORMÓN A KALCITONÍN

Parathormón (PTH) je hormón produkovaný príštítnými telieskami pri nedostatku kalcia v obvodovej krvi. Jeho úlohou je udržanie sérovej koncentrácie

vápnika vo fyziologickom rozmedzí 2,2–2,7 mmol/l. Pre zvýšenie tejto hladiny pôsobí PTH priamo na osteoblasty a osteoklasty kosti, ktoré podmieňuje k zvýšenej resorpcii kostného tkaniva, čo vedie k zvýšenému vyplavovaniu vápnika do obvodovej krvi. PTH taktiež nepriamo pôsobí na tvorbu vitamínu D3, ktorý zvyšuje črevnú absorpciu kalcia. [15]

Kalcitonín má na osteoresorpciu opačný vplyv ako PTH. Taktiež pôsobí na osteoklasty, ktoré však v tomto prípade strácajú pohyblivosť, čím sa znižuje odbúravanie kalcia z kostí a nastáva pokles jeho sérovej koncentrácie. [13, 15]

3.2.4 ESTROGÉNY

Ženské pohlavné hormóny – estrogény majú protektívny a komplexný vplyv na kosť a celkovú bilanciu vápnika. Inhibujú účinky osteoresorpčných hormónov štítnej žľazy a PTH. Regulujú vplyvy kalcitonínu a vitamínu D3. Deficit estrogénov má za následok nadprodukciiu interleukínu 1 (IL-1) a tumor nekrotizujúceho faktoru alfa (TNF- α), ktoré majú priame účinky na kostné straty. Zásahom do kalcium-fosfátového metabolizmu pod vplyvom nedostatku estrogénov sa taktiež zvyšuje resorpcia kostí. Estrogén deficitné stavy zapríčiňujú prostredníctvom PTH nárast koncentrácie fosfátov v sére, ktoré spätne inhibujú účinky PTH, čo vedie k zníženiu produkcie kalcitriolu. Tieto mechanizmy prehľbujú primárne poškodenie kostí nedostatkom estrogénov. [15]

3.2.5 ANDROGÉNY

Mužský pohlavný hormón – testosterón, ktorý patrí do skupiny androgénov, má priamy vplyv na stimuláciu tvorby a aktivity osteoblastov. Jeho nedostatok môže spôsobiť zníženú produkciu kalcitonínu a kalcitriolu. Príčina vzniku osteoporózy u mužov však nie je natoľko podmienená androgénmi, ako tomu je pri estrogénoch u žien. [10, 15]

3.2.6 HORMÓNY ŠTÍTNEJ ŽĽAZY

Zúčastňujú sa intrauterinného vývoja kostí, modulácie kostného tkaniva v detstve a v dospelosti zasahujú do remodelácie. Zvýšené hladiny týchto hormónov, označované ako hypertyreóza, spôsobujú zvýšený kostný obrat a urýchľujú remodeláciu. [10, 15]

3.2.7 KORTIZOL

Nadbytok kortizolu v organizme vzniká predovšetkým pri dlhodobej liečbe glukokortikoidmi. Spôsobuje zníženie novotvorby kostí tým, že navodzuje apoptózu osteoblastov. Kortizol ovplyvňuje transkripciu génov pre zložky kostnej matrix, ako sú kolagén typu I a osteokalcín. [15]

3.2.8 SYSTÉM RANK, RANKL, OSTEOPROTEGERIN

Signálna cesta OPG-RANK-RANKL má vplyv na reguláciu cyklu remodelácie kosti vzájomnou aktivitou osteoblastov a osteoklastov.

- RANK → receptor exprimovaný na osteoklastoch, účastní sa ich diferenciácie
- RANKL → ligand pre RANK, tvorený osteoblastmi pod vplyvom vitamínu D, kortizolu a hormónov štítnej žľazy, reguluje diferenciáciu a apoptózu osteoklastov, je považovaný za indikátor kostnej resorpcie
- OPG → proteín tvorený osteoblastmi, inhibuje aktiváciu osteoklastov blokáciou účinku RANKL, považuje sa za indikátor kostnej novotvorby

V patogenéze osteoporózy je podstatná resorpčná aktivita osteoklastov, ktorá je navodená interakciou RANK/RANKL. Táto cesta aktivácie resorpcie je regulovaná pôsobením endogénneho proteínu OPG. Zamedzenie interakcie RANK/RANKL pomocou OPG spôsobuje inhibíciu tvorby, životnosti a funkčnosti osteoklastov. Mechanizmus pôsobenia OPG sa využíva pri niektorých liečebných postupoch osteoporózy. [10, 16]

3.2.9 GENETICKÉ FAKTORY

V etiológii osteoporózy hrá významnú úlohu aj genetická výbava človeka. Podmieňuje radu faktorov, ako napríklad kostnú minerálnu hustotu (BMD), dosiahnutie maxima kostnej hmoty (PBM), remodeláciu a celkovú kvalitu kostí. Na vzniku osteoporózy sa podieľa viacero génov spoločne s ovplyvniteľnými faktormi prostredia – strava, pohyb, vystavenie organizmu slnečnému žiareniu. Predpokladá sa, že genetické faktory zohrávajú úlohu v patogenéze tohto ochorenia z 50–80 %, avšak konkrétne mechanizmy vplyvu dedičných faktorov zatiaľ nie sú presne známe. Genetika osteoporózy má vysokú perspektívu v prevencii a liečbe ochorenia. [15, 16]

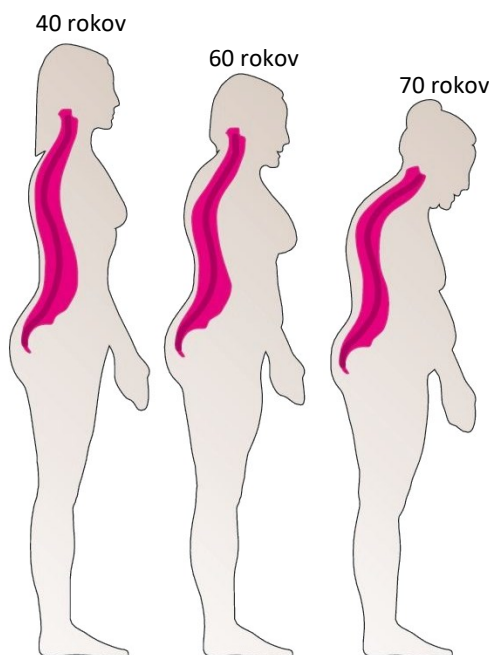
V posledných desaťročiach sú skúmané genetické faktory ovplyvňujúce prestavbou kostí úroveň BMD, ktorá je využívaným parametrom pre určenie pevnosti kostí. Za gény najviac späté s osteoporózou sú považované tie, kódujúce VDR (receptor pre vitamín D) a ER (receptor pre estrogén). Tieto dva gény sa taktiež podieľajú na dosiahnutí PBM v mladosti. [15, 17]

Genetická analýza osteoporózy začala v 90. rokoch minulého storočia, pričom prvé boli skúmané polymorfizmy v génoch zodpovedných za vznik kostí a BMD. Nasledovalo skúmanie množstva ďalších konkrétnych génov, ktoré však podávali málo relevantných informácií. Vzostup nastal v roku 2007, kedy sa začali uplatňovať genómové asociačné štúdie. Týmto spôsobom nebol výskum cielený na konkrétny gén, ale na celkový genóm pacienta. Bolo zistené, že množstvo jednonukleotidových polymorfizmov (SNPs) je možné spojiť s hodnotou BMD. Vďaka týmto štúdiám bolo možné identifikovať viac ako 500 chromozomálnych lokusov asociovaných s kostnou hustotou a ďalšími faktormi, ktoré spoločne prispievajú malými čiastkami do celkového genetického efektu na kvalitu kostí. [17, 18]

3.3 PREJAVY

Osteoporóza má rôznorodý klinický obraz. Aj keď najčastejšími prejavmi sú osteoporotické zlomeniny, ochorenie sa taktiež môže vyvíjať pomaly a asymptomaticky – bez príznakov, alebo s nešpecifickými príznakmi ako bolesť chrbtice pri dlhšom stáť, špatná chôdza hore schodmi, problémy s obliekaním či zmenou polohy z ľahu do sedu. Takto tichý priebeh je väčšinou odhalený náhodne pri röntgenovom vyšetrení. [8, 13]

Predovšetkým kostra osového skeletu podlieha osteoporotickým zmenám až pri početnej strate kostných minerálov, s príznakmi bolesti chrbtice. Tieto náhle a prudké bolesti bývajú dôsledkom rýchleho pohybu, vzniknutých mikrofraktúr a neskôr kompresie tiel stavcov, ktoré môžu viesť až k zlomeninám. Fraktúry stavcov spôsobujú deformáciu až úplný kolaps ich tiel. V dôsledku týchto zmien má pacient potlačenú krčnú lordózu, vystupňovanú hrudnú kyfózu a bedrovú lordózu, čo vedie k deformácii chrbtice, hrbeniu a zníženiu telesnej výšky. Tieto zmeny sú zobrazené na obrázku č. 4. [8, 13]



Obrázok č. 4: Zmeny postavy s rozvojom osteoporózy

[zdroj: www.medi.de/en/health/diagnosis-treatment/osteoporosis/]

3.4 KOMPLIKÁCIE

Zlomeniny po ľahkom a neprimeranom úraze sú častými komplikáciami osteoporózy. Najobávanejšími sú fraktúry bedrovej kosti, krčku femuru, humeru a zápästia. Zlomenina krčku kosti stehennej (femuru) je považovaná za najzávažnejšiu komplikáciu osteoporózy. Tento typ zlomeniny je spájaný s relatívne vysokou úmrtnosťou, až 10–20 %, a to hlavne v prvých šiestich mesiacoch od vzniku fraktúry. Operácia s následnou dlhodobou hospitalizáciou, starostlivosťou o pacienta a jeho rehabilitáciou je náročná po psychickej aj finančnej stránke. [8, 10, 13]

3.5 PREVALENCIA

Osteoporóza bola považovaná za ochorenie postihujúce ženy, avšak úbytok kostnej hmoty sa týka rovnako aj mužov. Štatisticky sa toto ochorenie vyskytuje u osôb nad 50 rokov ženského pohlavia v 13–18 %, a u mužského pohlavia v 3–6 %. Znížený výskyt osteoporózy u mužov môže byť dôsledkom rozličných faktorov, z ktorých je zásadný celkovo nižší úbytok BMD a absencia prudkého poklesu estrogénov, ako je tomu v období menopauzy žien. Aj napriek tomu, že incidencia je vyššia u žien, úmrtnosť spojená s výskytom osteoporotických zlomenín je však vyššia väčšinou u mužov. [15]

Projekt SCOPE (ScoreCard for Osteoporosis in Europe) publikoval v roku 2013 podrobnú analýzu problematiky osteoporózy v Európskej populácii. Udáva, že zlomeniny charakterizované zníženou BMD sa prihodia minimálne každej tretej žene a každému šiestemu mužovi, pričom viac než desať miliónov osôb má vysoké riziko vzniku osteoporotických zlomenín. Na dôsledok fraktúr zomrie v Európskej únii až 43 000 ľudí ročne. Celkovo trpí osteoporózou viac ako 75 miliónov ľudí v Spojených štátoch amerických, Európe a Japonsku dohromady. [19]

Štatistiky z roku 2010 popisujú výskyt osteoporotických zlomenín v Slovenskej republike na 39 000 prípadov. Z toho najčastejšie sa vyskytujúce boli fraktúry predlaktia, bedrovej kosti a stavcov. U žien sa vyskytovalo 57 % týchto zlomenín. Úmrtia spájané s osteoporotickými komplikáciami dosiahli v roku 2010 výšky 574 osôb, z čoho u 47 % sa jednalo o ženy. [20]

V Českej republike bolo za rok 2010 hlásených 72 000 zlomenín spájaných s osteoporózou, pričom išlo taktiež hlavne o fraktúry predlaktia, bedrovej kosti a stavcov. Ženy utrpeli 61 % týchto zlomenín. Až 1 034 úmrtí bolo v roku 2010 pripisované osteoporóze, pričom úmrtnosť bola rozdelená rovnomerne medzi obe pohlavia. [20]

	SLOVENSKÁ REPUBLIKA		ČESKÁ REPUBLIKA	
vek	ženy	muži	ženy	muži
50 – 54	12 789	4 875	23 310	9 200
55 – 59	19 392	6 440	38 208	13 230
60 – 64	22 165	7 540	55 484	20 068
65 – 69	25 048	6 734	55 348	16 798
70 – 74	28 179	4 992	56 637	11 544
75 – 79	32 250	4 841	76 125	13 184
80 +	49 099	7 304	120 832	19 090
50 +	188 911	42 726	425 944	103 114
50 +	13,39 % rizikovej populácie		13,92 % rizikovej populácie	

Tabuľka č. 1: Porovnanie počtu prípadov osteoporózy u mužov a žien v Slovenskej a Českej republike za rok 2010 [20]

4. PREVENCIA KOMPLIKÁCIÍ

V súčasnej dobe sa čoraz viac kladie dôraz na predchádzanie vzniku komplikácií vzniknutých na podklade osteoporózy, ktoré je možné včas rozpoznať a preventívne liečiť. Primárna prevencia osteoporózy zasahuje do ranných detských čias, kedy by sa malo dbať na dostatočný pohyb, správnu životosprávu, a z toho vyplývajúce množstvo PBM dosiahnutej v mladosti. V staršom veku je dôležité vyvarovanie sa pádom, ktoré sú v spojení s ubúdaním kostného tkaniva najčastejšou príčinou vzniku osteoporotických zlomenín. Taktiež je potrebné preventívne vyvarovanie sa rizikovým faktorom ako je fajčenie, konzumpcia alkoholu, fyzická inaktivita či špatná životospráva chudobná na vápnik. Sekundárna prevencia zahŕňa včasné rozpoznanie rizikových pacientov a zahájenie doporučených preventívnych opatrení či preventívnej liečby. [8, 10]

Jedným z nástrojov sekundárnej prevencie, umožňujúcim lekárom prvého kontaktu vyhodnotiť rizikové faktory vzniku osteoporotických zlomenín, je kalkulátor FRAX – Fracture Risk Assessment Tool, v preklade nástroj na hodnotenie rizika fraktúr. Medzi klinicky hodnotené faktory patrí hodnota BMD, vek, rodinná anamnéza, dlhodobá liečba glukokortikoidmi, hypogonádizmus, podvýživa, fajčenie, príjem vápnika a vitamínu D, abúzus alkoholu či sedavý spôsob života. Na vývine kalkulátoru FRAX sa podieľali výskumné skupiny z celého sveta, ktoré pomocou epidemiologických metaanalýz dát z celosvetových kohortových štúdií osteoporózy zostavili systém, ktorý je schopný predikovať a vyjadriť možnosť vzniku fraktúry krčka femuru, či iných veľkých a komplikovaných fraktúr, v nasledujúcich desiatich rokoch života pacienta. Riziko spočítané pomocou FRAX dovoľí lekárovi vytipovať pacientov, u ktorých môže zahájiť preventívne opatrenia prípadne liečbu. [10, 15, 17]

V Českej republike bol 1. 5. 2018 zahájený pilotný projekt pod názvom *„Sekundární prevence osteoporotických zlomenin u osob nad 50 let věku po první prodělané osteoporotické zlomenině“*. Tento screening je určený osobám starším 50 rokov, s aktuálnou či nedávnou zlomeninou krčku femuru, stavcov, zápästia alebo predlaktia, ktorí sú kvôli danej zlomenine hospitalizovaní či ambulantne liečení. Momentálne prebieha nábor záujemcov z rady lekárov, u ktorých sa bude tento projekt realizovať. Metodika screeningu zahŕňa rozhovor pacienta s lekárom o vzniknutej zlomenine, po vyhodnotení potenciálneho osteoporotického podkladu zlomeniny sa pristúpi k laboratórnym vyšetreniam krvi a moču, röntgenovému vyšetreniu chrčtice a denzitometrickému vyšetreniu BMD. [21, 22]

Garanti tohto pilotného projektu sú prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr. h. c., z Osteocentra a Ústavu klinickej biochémie a diagnostiky Fakultnej nemocnice Hradec Králové a MUDr. Richard Pikner, Ph.D., z Odboru klinických laboratórií a kostného metabolizmu v Klatovské nemocnici. [21, 22]

Cieľom projektu je zvýšenie efektívnosti pri vyhľadávaní pacientov s osteoporózou a včasné zahájenie ich liečby, ako prevencia vzniku ďalších možných zlomenín. Tento pilotný projekt má za cieľ overenie vhodnosti zavedenia celoplošného screeningu sekundárnych osteoporotických zlomenín v rámci ČR, pre zaistenie efektívnosti liečby a celkového pozitívneho dopadu na zdravotný stav obyvateľov ČR. [21, 22]

5. DIAGNOSTIKA

Osteoporóza patrí medzi rastúce celosvetové problémy vplývajúce na kvalitu života prevažne staršej populácie ľudí. S narastajúcou strednou dĺžkou života a zvyšovaním počtu starších obyvateľov, zaznamenáva aj osteoporóza rozmach v počte prípadov. Základným krokom v zvládaní tohto ochorenia je nepochybne jeho včasná diagnóza. [23, 24]

Keďže ranné fázy osteoporózy nemajú žiadne klinické prejavy, ochorenie je asymptomatické a bezbolestné, je veľmi ťažké včasné zastavenie progresie ochorenia. Kosti sa postupne stávajú viac krehkými, ako následok úbytku kostnej hmoty, čo vedie k vyššej náchylnosti k ich zlomeniu. Vo väčšine prípadov je osteoporóza diagnostikovaná až následne po vzniknutej osteoporotickej komplikácii – fraktúre. [23, 24]

Pri osteoporóze je v diagnostike cieľom všestranné zhodnotenie pevnosti kosti. Aj napriek tomu, že je ochorenie definované znižujúcou sa hodnotou kostnej hustoty (BMD), sám o sebe tento údaj nestačí. Je potrebné prihliadať na celkovú anamnézu pacienta, a zamerať sa na individuálne vyhodnotenie rizík spojených so vznikom zlomeniny. Na kvalitu zloženia a pevnosti kosti vplýva okrem zníženej BMD aj rada iných faktorov, ako napríklad mikro a makroarchitektúra kosti, rýchlosť kostného obratu, štruktúra matrixu kostí a ich kolagénovej siete, či anatomické tvarové obmeny kostí. Veľké množstvo parametrov kvality kostnej hmoty sa nedá v praxi merať ani kvantifikovať. Preto sú špecialisti limitovaní na meranie a hodnotenie BMD, kostnej remodelácie a niektorých zmien tvaru kostí. [15]

Kľúčové súčasti diagnostiky sú: anamnéza pacienta a jeho rodinnej histórie, klinické vyšetrenie, zobrazovacie techniky vrátane denzitometrického stanovenia BMD a laboratórne vyšetrenia. Každá z týchto štyroch zložiek je dôležitá v diagnostike a komplexnej starostlivosti o pacienta. *Národná nadácia pre osteoporózu* (The National Osteoporosis Foundation; NOF) odporúča vyšetrenie v spojitosti s rizikom osteoporózy všetkým ženám po menopauze a mužom starším 50 rokov. [24, 25]

Závažnosť osteoporózy možno posúdiť diagnostickými metódami, a to meraním rozličných vlastností kostí. Osteoporóza spôsobuje rednutie kompaktného kostného tkaniva a znehodnotenie stavu hubovitej kostnej siete. Keďže hubovitá kostná hmota podlieha štrukturálnym zmenám na podklade osteoporózy oveľa skôr ako kost

kompaktná, využíva sa k poskytnutiu citlivejších výsledkov meraní a môže napomáhať pri včasnej diagnostike osteoporózy. [23]

Kvantitatívne zobrazovacie techniky boli vyvinuté kurčovaniu výšky BMD a mikroarchitektúry kostí pre diagnostiku osteoporózy, rovnako tak pre monitorovanie osteoporotickej liečby. Tieto techniky sú široko využívané kvôli ich vysokej presnosti, reprodukovateľnosti a validácii vo veľkom počte populačných štúdií. [23]

Biochemické markery merané zo vzoriek krvi či moču síce môžu poskytovať informácie o kostnej prestavbe využiteľné pri meraní zmien v BMD, ale vzhľadom na ich biologické a analytické variácie sa v klinickej praxi bežne k stanoveniu osteoporózy nevyužívajú. [23]

5.1 ANAMNÉZA A KLINICKÉ VYŠETRENIE

Prvou fázou diagnostiky je návšteva vyšetrojúceho lekára, ktorý na základe výsledkov získanej anamnézy a klinického vyšetrenia vyhodnotí, či sa u pacienta vyskytuje podozrenie na osteoporózu. Aj napriek tomu, že sa nejedná o potvrdenie diagnózy, tieto základné informácie vedú k rozhodnutiu, či je potrebné pristúpiť k denzitometrickým, zobrazovacím a laboratórnym technikám diagnostiky. Anamnéza aj klinické vyšetrenie majú zásadný význam pre hodnotenie rizikového profilu pacienta, a tým pádom aj k včasnému zahájeniu ďalších diagnostických postupov pre potvrdenie prítomnosti ochorenia. [15, 24, 25]

Anamnéza by sa mala opierať o vek a pohlavie pacienta, jeho predchádzajúce zlomeniny či zlomenina alebo osteoporóza vyskytujúca sa v rodine, fajčenie, požívanie alkoholu, užívanie liekov, fyzickú aktivitu, stravovacie návyky v súvislosti s príjmom vápnika, menštruačný cyklus žien a výšku testosterónu mužov, genetické, autoimunitné, endokrinné, gastrointestinálne a hematologické ochorenia. [15, 24, 25]

Klinické vyšetrenie by malo zahŕňať meranie výšky pacienta a hodnotenie zakrivenia chrbtice. Pri zlomeninách stavcov totiž dochádza k celkovej redukcii výšky, a taktiež zakriveniu chrbtice dopredu – hyperkyfóze hrudného úseku chrbtice. Tieto skutočnosti prispievajú k hrbeniu a viditeľným zmenám pri vzpriamenom postavení tela. Zmeny postavy s rozvojom osteoporózy sú znázornené na obrázku č. 4. Pre osteoporózu je klinicky významné zníženie telesnej výšky pacienta o viac ako 3 cm, taktiež aj znížená telesná hmotnosť, nízky počet zubov, svetlá farba vlasov či vzdialenosť medzi okrajom panvy a posledným voľným rebrom na menej ako 3 prsty. [15, 24, 25]

5.2 DENZITOMETRIA

Meranie hustoty kostného minerálu (BMD), čiže obsahu anorganických zložiek kosti, sa označuje pojmom denzitometria. Ide o vyšetrenie používajúce sa k zisteniu

kvality kostí, predovšetkým k hodnoteniu a kvantifikácii množstva kostnej hmoty. Stanovenie BMD je dôležitou súčasťou diagnostiky a kontrolovania progresie osteoporózy. Je dokázané, že BMD koreluje s pevnosťou kostí, čím sa stáva podstatným faktorom v predvídaní budúceho rizika zlomenín. Neexistuje špecifický prah hustoty kosti, po prekročení ktorého nastávajú fraktúry. Hodnotí sa len riziko možnosti vzniku fraktúr, ktoré sa zvyšuje exponenciálne so znižovaním BMD. Vďaka faktu, že znižujúca sa BMD koreluje so zvýšeným rizikom fraktúr, je denzitometria zaradená medzi základné diagnostické metódy osteoporózy. Indikáciou pre meranie BMD je predchádzajúce vyhodnotenie rizika osteoporózy na základe anamnézy a klinického vyšetrenia lekárom. [26, 27, 28]

Kostná minerálna denzita (BMD) je množstvo kostnej hmoty, nachádzajúcej sa v jednotke objemu = objemová hustota, alebo v jednotke plochy = plošná hustota. Najčastejšie je BMD vyjadrovaná v absolútnych hodnotách plošnej hustoty, a to v gramoch na centimeter štvorcový sledovaného úseku kosti. [26, 29]

Určenie BMD sa vykonáva pomocou vyhodnotenia výstupov denzitometrických testov z kvantitatívnych zobrazovacích techník. Existujú rôzne typy denzitometrov, založené na rôznych princípoch merania, s rôznou presnosťou a využiteľnosťou. Najpoužívanejšia denzitometrická technika je založená na röntgenovej absorpciometrii s dvojakou energiou – DXA. Ďalšie zobrazovacie techniky, avšak už menej využívané pre stanovenie BMD, sú kvantitatívny ultrazvuk, kvantitatívna počítačová tomografia a digitálna röntgenová rádiogrammetria. [26, 27, 29]

Veľké množstvo z denzitometrických techník využíva k meraniu kostnej hustoty rádiáciu, ktorej intenzita je však u väčšiny prípadov veľmi nízka. Samotný test trvá približne 15 minút, je bezbolestný a pri väčšine z testov oblečenie pacienta neinterferuje so samotným meraním. Pri nutnosti opakovaného merania, za účelom porovnania jednotlivých výsledkov medzi sebou, je výhodné vykonávať meranie na tom istom prístroji, v rovnakom zdravotníckom zariadení. [24]

Aj napriek tomu, že sa hodnota BMD dá zmerať na každej kosti skeletu, odborníci odporúčajú diagnostické meranie BMD len na štandardne odporúčaných úsekoch kostry. Týmto miestami sú stavce bedrovej časti chrbtice a krčok kosti stehennej, spoločne s jej celou proximálnou (bedrovou) oblasťou. V niektorých prípadoch je možné k stanoveniu diagnózy použiť úsek predlaktia, softvérovo označovaný ako 1/3 rádius či 33% rádius. Diagnosticky relevantným výsledkom merania je najnižšia nameraná hodnota BMD. [26, 27]

5.2.1 HODNOTENIE DENZITOMETRICKÝCH MERANÍ

Denzitometre vyjadrujú namerané množstvo BMD v absolútnych hodnotách plošnej hustoty (g/cm^2). Keďže rozličné prístroje sa mierne líšia spôsobom ktorým merajú BMD, nedajú sa takto namerané hodnoty priamo porovnávať. Preto je potrebné výsledky normalizovať, a to porovnávaním s referenčnými hodnotami. Takto upravené výsledky hodnôt BMD sa označujú ako T-skóre a Z-skóre. [9]

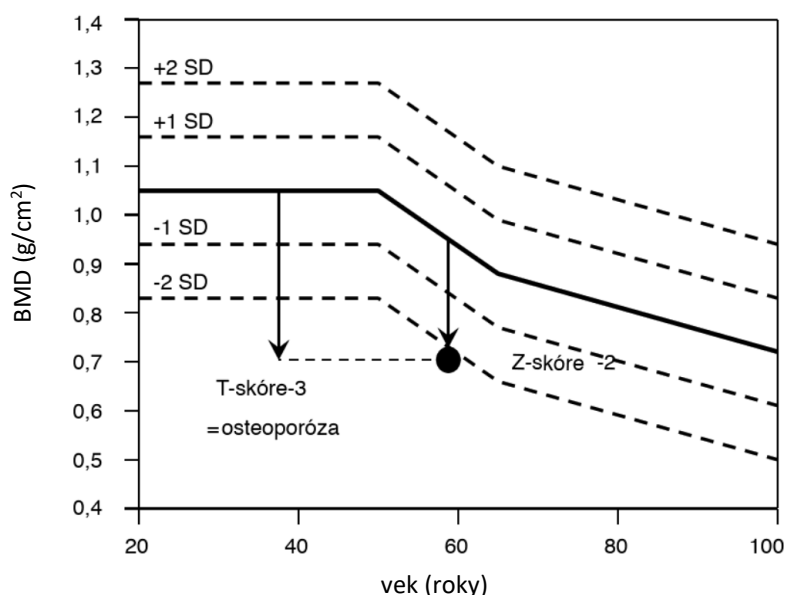
T-skóre je označenie počtu smerodajných odchýlok (SD) nameranej hodnoty BMD od referenčnej hodnoty, ktorou je priemerná hodnota BMD populácie mladých, zdravých žien. Každé zníženie hodnoty T-skóre o 1 SD, poukazuje na zdvojnásobenie rizika vzniku zlomeniny. T-skóre je využívané u postmenopauzálnych žien a mužov starších 50 rokov. [9, 26, 28]

T-skóre patrí medzi základné kritériá pre diagnózu osteoporózy podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO). Podľa výslednej hodnoty T-skóre sa pacienti radia do troch skupín, v závislosti na ich kostnej hustote. Sú to pacienti s normálnou BMD, zníženou BMD – inak nazývanou aj osteopénia, a s významne zníženou BMD – osteoporóza. [9, 26, 28]

klasifikácia	hodnota T-skóre
norma	≥ -1 SD
osteopénia	-1 až -2,5 SD
osteoporóza	$\leq -2,5$ SD

Tabuľka č. 2: Hodnotenie T-skóre podľa WHO [27]

Z-skóre taktiež udáva počet smerodajných odchýlok nameranej hodnoty BMD od referenčnej hodnoty, ktorá je v tomto prípade priemerná hodnota BMD osôb s rovnakým vekom ako pacient. Z-skóre je využívané pri meraní kostnej hustoty u detí, premenopauzálnych žien a mužov mladších 50 rokov. Hodnota Z-skóre ≤ -2 SD vyjadruje zníženie množstva BMD pod priemernú hodnotu daného vekového rozmedzia. [9, 26]



Popis: BMD = hustota kostného minerálu, SD = smerodajná odchýlka

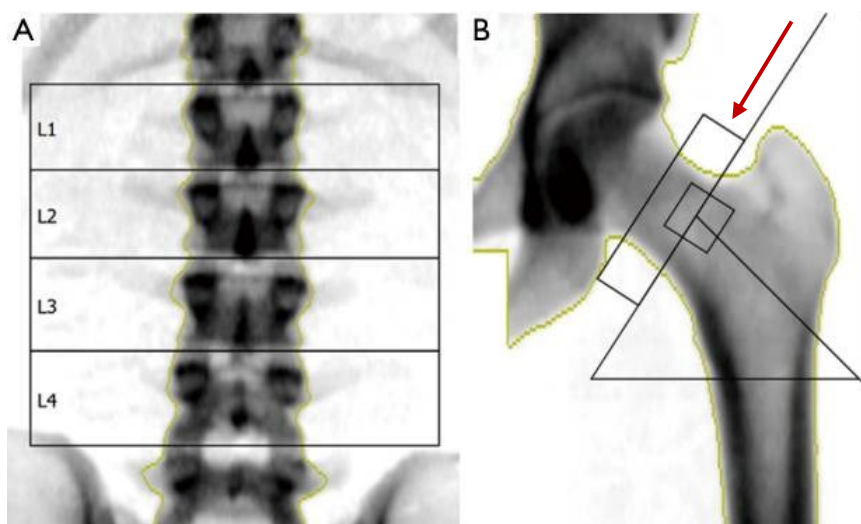
Záznam 60 ročnej pacientky. BMD je znížené o 3 SD od priemeru zdravých mladých žien (hodnota T-skóre: -3) a o 2 SD od priemeru rovnako starej populácie žien (hodnota Z-skóre: -2).

Obrázok č. 5: Vyjadrenie kostnej hustoty denzitometrickým vyšetrením [9]

5.2.2 DVOJ-ENERGETICKÁ RÖNTGENOVÁ ABSORPCIOMETRIA (DXA)

Súčasným referenčným štandardom diagnostiky osteoporózy podľa smerníc WHO je práve DXA. Merané kritériá T-skóre pre klasifikáciu osteoporózy boli získavané práve pomocou tejto denzitometrickej metódy. DXA preto patrí medzi najpoužívanéjšie techniky stanovenia BMD pri podozrení na osteoporózu. [26, 27]

Metóda DXA dokáže merať kostnú hustotu jednak v centrálnej časti skeletu, ako aj v presne určenom periférnom mieste kostry. Hlavnú diagnostickú hodnotu pre osteoporózu má meranie pomocou celotelového DXA, ktorý sa zameriava na stanovenie BMD štandardne odporúčaných úsekov kostry v centrálnej časti skeletu. Tieto úseky sú zobrazené na obrázku č. 6. Pri screeningu s úmyslom včasného zachytenia osteoporózy je preferovaná časť skeletu s vyšším podielom hubovitej kostnej hmoty, ktorou je napríklad chrbtica. Proximálna časť kosti stehennej je naopak preferovaná k stanoveniu BMD u osôb starších ako 65 rokov, kvôli možným deformitám stavcov, ktoré by interferovali s meraním. [24, 26, 27]



Popis: (A) stavce bedrovej časti chrbtice, (B) proximálny femur, šípka ukazuje na oblasť krčku femuru

Obrázok č. 6: Snímky z prístroja DXA; štandardne odporúčané úseky skeletu pre diagnostiku osteoporózy [31]

Meranie periférnych častí skeletu ako je zápästie, predlaktie, prst či päta, nie je rutinne využívané k diagnostike osteoporózy. Tieto úseky kostry sa skladajú prevažne z kompaktného kostného tkaniva, v ktorom prebieha pomalší kostný obrat než v tkanive hubovitom. Preto nie je metóda periférnej DXA vhodná k včasnej diagnostike osteoporózy. Môže však poskytnúť informácie o tom, či je potrebné vykonať DXA meranie centrálnych častí skeletu. V špeciálnych prípadoch je však možné využiť BMD hodnoty z oblasti 1/3 rádius k stanoveniu diagnózy. Jedná sa predovšetkým o pacientov, ktorých chrbtica a kosť stehenná nie je merateľná či hodnotiteľná, taktiež pacientov s extrémnou obezitou nezodpovedajúcou záťažovým limitom denzitometrického stola a pacientov s primárnou hyperparatyreózou, u ktorých nastávajú kostné zmeny primárne v kosti kompaktnej. [24, 26, 27]

Všeobecným pravidlom je, že čím väčší počet oblastí skeletu je meraných, tým je väčšia šanca pre objavenie hodnoty BMD v rozmedzí osteoporózy. Pacient taktiež môže vykazovať rozdielne hodnoty BMD, kategorizované či už do oblasti osteopénie alebo osteoporózy, v rozličných častiach skeletu. Pre diagnózu je podstatná najnižšia nameraná hodnota BMD, ktorej lokalita však musí súhlasiť so štandardne odporúčanými úsekmi kostry pre diagnostiku osteoporózy. [27]

Princípom denzitometrického merania pomocou DXA je zaznamenávanie röntgenových lúčov, ktoré prechádzajú telom pacienta. Vysoko stabilný röntgenový zdroj vysiela dva lúče, ktoré pozostávajú z fotónových častíc unášaných elektromagnetickou energiou. Jeden z lúčov má vysokú energiu (>70 kV), druhý má energiu nízku (30-50 kV). Energia týchto lúčov je úmerne zoslabená typom tkaniva, ktorým práve prechádza. Mäkké tkanivá, ako napríklad svaly, umožňujú prechodu vyššieho množstva fotónov, čoho výsledkom je menšie zoslabenie pôvodnej energie lúča. Naopak, kosť je tkanivo s vysokou hustotou, ktoré spôsobuje značné zoslabenie energie lúča. K meraniu hodnoty BMD je vhodné eliminovať vplyv mäkkých tkanív. To je možné dosiahnuť porovnávaním veľkostí zoslabenia lúča s vysokou energiou a nízkou energiou. Pomer medzi týmito dvoma hodnotami je špecifický pre každé tkanivo. Zatiaľ čo v mieste s mäkkým tkanivom je tento pomer vždy odlišný, u kostí je vždy rovnaký a nezáleží na type kosti, ani na vyšetrovanom pacientovi. Týmto spôsobom sa definuje oblasť záujmu pre meranie BMD. Prístroj vypočíta BMD ako podiel kostného minerálu v gramoch k celkovej ploche meraného úseku kosti v centimetroch štvorcových. Výsledok je porovnávaný s referenčnými hodnotami relevantnými pre pacienta, a je vyjadrený pomocou T-skóre alebo Z-skóre. [23, 30]

DXA vystavuje pacienta minimálnej radiačnej záťaži. Dávka radiácie pri meraní denzity v oblasti chrbtice či proximálneho femuru dosahuje hodnoty medzi 0,1–75 μ Sv (mikrosievert), čo je porovnateľné s trojhodinovým vystavením žiareniu prirodzeného okolitého prostredia. DXA pracuje s vysokou presnosťou, maximálna akceptovaná odchýlka je 2–8 %. Dĺžka merania trvá obvykle len 1–3 minúty. [27, 30]

Denzitometer DXA má však aj rôzne obmedzenia pri jeho aplikácii v diagnostike. Prítomnosť osteomalácie, komplikácie zlej výživy u starších pacientov, spôsobuje zníženie hodnôt BMD kvôli celkovému zníženiu obsahu minerálov v organizme, a tým pádom aj v kostnom tkanive. Artritída a artróza kostí chrbtice a proximálneho femuru prispievajú k zvýšeniu hodnôt kostnej hustoty, čo ale nezodpovedá pevnosti týchto kostí. Deformity stavcov, skolióza, fraktúra či dokonca aj nesprávna poloha počas merania, môžu negatívne ovplyvňovať výsledky DXA vyšetrenia. [27, 29]

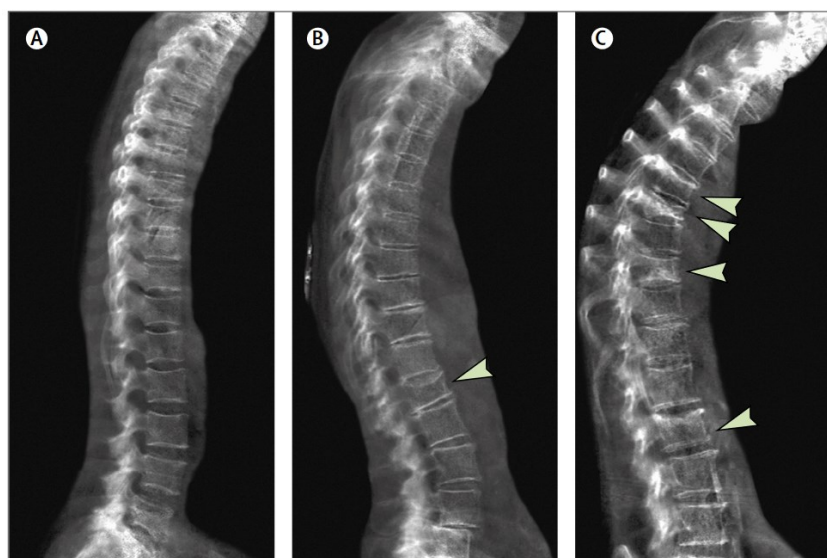
Opakované meranie prístrojom DXA, k zisteniu dynamiky úbytku BMD, je odporúčané s maximálnym odstupom jedného roku medzi jednotlivými vyšetreniami. K definitívnemu stanoveniu diagnózy osteoporózy však nestačí len toto vyšetrenie, je taktiež nutné vylúčiť prítomnosť iných osteopatií ďalšími diagnostickými metódami. [26]

5.2.2.1 ĎALŠIE VYUŽITIE DXA V OSTEOLÓGII

Prístroj dvoj-energetická röntgenová absorpciometria má uplatnenie nielen pri meraní BMD. Vďaka jej zobrazovacím schopnostiam sa taktiež využíva k zlepšeniu hodnotenia rizika vzniku zlomenín. Medzi možnosti využitia patrí detekcia predtým nerozpoznaných zlomenín stavcov pomocou bočného skenu chrbtice, meranie trabekulárneho kostného skóre (TBS) či meranie morfometrie femuru. [9]

Morfometria proximálnej časti kosti stehennej predstavuje odhalenie rozdielov v tvare a geometrii tejto kosti, pomocou merania novšími prístrojmi DXA. Na riziko fraktúry krčku femuru má nezávisle od kostnej hustoty vplyv samotná dĺžka krčku a uhol, ktorý zvierá s kosťou stehennou. Zdvojnásobeniu rizika fraktúry zodpovedá zväčšenie dĺžky krčku femuru o 1 SD, rovnako ako zmenšenie jeho uhlu voči kosti stehennej. [27]

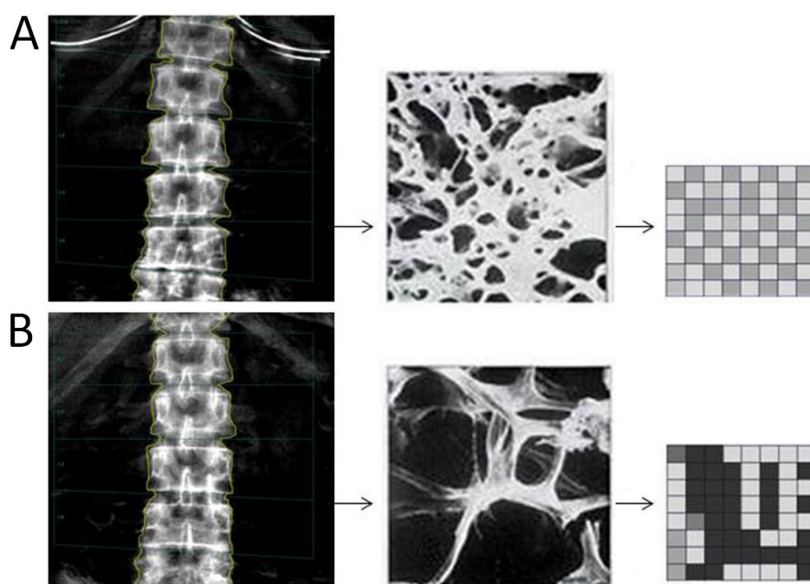
Bočná vizualizácia chrbtice pomocou DXA je využiteľná k detekcii zlomenín tiel stavcov, vid'. obrázok č. 7. Väčšina týchto zlomenín je asymptomatická, a tým pádom nediagnostikovaná, avšak v budúcnosti môže spôsobovať radu problémov. Posudzovanie zlomenín stavcov (vertebral fracture assesment, VFA) sa vykonáva pri podozrení na kompresívnu zlomeninu predovšetkým u rizikových pacientov, ktorých T-skóre ešte nie je klasifikované ako osteoporóza, ale vykazujú iné klinické príznaky. Medzi tieto príznaky patrí strata telesnej výšky, hyperkyfóza hrudnej časti chrbtice či nedávna alebo súčasná dlhodobá terapia glukokortikoidmi. Vyšetrenie VFA pomocou metódy DXA vykazuje menšiu radiačnú záťaž na pacienta a je menej nákladné, než tomu je u bežného rádiografického röntgenového vyšetrenia. Záznamy z týchto dvoch metód sú však porovnateľné a rovnako kvalitné. [26, 29]



Popis: (A) normálny stav chrbtice, (B) chrbtica s jednou fraktúrou stavca, (C) viaceré fraktúry stavcov, šípky ukazujú na poškodené stavce

Obrázok č. 7: Bočná vizualizácia chrbtice pomocou DXA, detekcia fraktúr [17]

Trabekulárne kostné skóre (TBS) vyjadruje množstvo trámecov, ktoré sa vyskytujú v hubovitom (trabekulárnom) kostnom tkanive. Vyšetrované sú predovšetkým stavce bedrovej časti chrbtice. Je to neinvazívna metóda hodnotiaca kvalitu kostí na základe ich mikroarchitektúry. Princípom merania je vyhodnocovanie snímok vytvorených pomocou DXA, v ktorých je prevedená informácia o obsahu minerálnej zložky do sfarbenia pixelov snímku. Celý snímok je zhotovený v sivej farbe. Jednotlivé pixely vykazujú rôzny odtieň sivej v závislosti na prítomnosti minerálov v konkrétnej oblasti, ktorú reprezentujú na snímku, vid'. obrázok č. 8. Hubovité kostné tkanivo s hustou sieťou trámecov je spájané s dobrou štruktúrou a vysokou pevnosťou kosti. V snímku pre vyhodnotenie TBS obsahuje toto tkanivo veľký počet variácií v odtieňoch sivej, čoho výsledkom je vysoká hodnota TBS. Naopak, výsledkom nižšej variácie v odtieňoch sivej na snímke hubovitého kostného tkaniva je znížená hodnota TBS. Tá znamená degradáciu v mikroštruktúre trámecov, a tým pádom aj zhoršenú kvalitu a pevnosť kosti. [23, 27, 29]



Popis:

riadok (A) snímka chrbtice s dobrou mikroštruktúrou hubovitej kosti, hodnota TBS vysoká
riadok (B) špatná mikroštruktúra hubovitej kosti, znížený počet trámecov, nízka hodnota TBS

Obrázok č. 8: Kvalita kostnej mikroštruktúry, vizualizácia TBS [31]

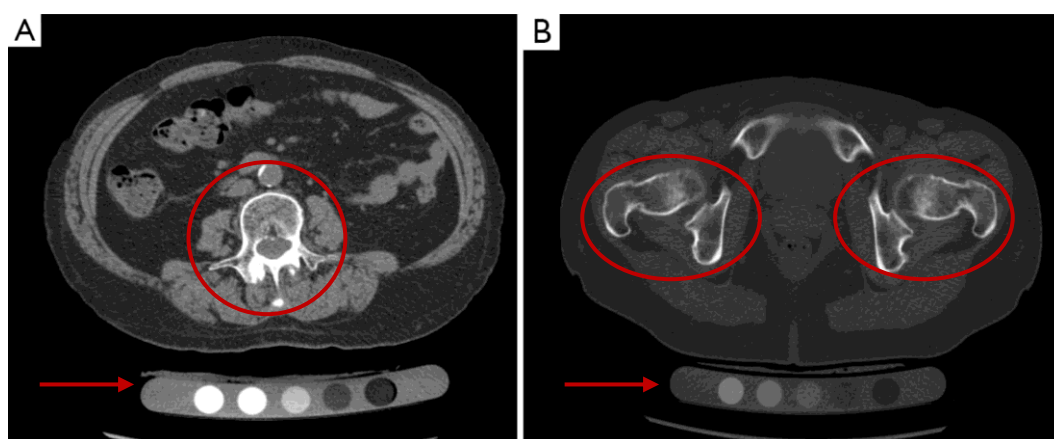
5.2.3 KVANTITATÍVNA POČÍTAČOVÁ TOMOGRAFIA (QCT)

Počítačová tomografia je metóda, ktorá je schopná vykonávať denzitometrické meranie BMD. Princípom merania pomocou QCT je, rovnako ako u DXA, miera zoslabenia röntgenového lúča pri jeho prechode tkanivom. Zdroj žiarenia spoločne s detektormi rotujú okolo pacienta, vďaka čomu je tento prístroj schopný z jednotlivých 2D snímok vytvoriť trojdimenzionálny obraz objektu. [23, 27, 32]

Vďaka priestorovému röntgenovému snímaniu je možné merať BMD vo vybranom objeme tkaniva, čo umožňuje vyjadrenie pravej objemovej hustoty

meranej v gramoch na centimeter kubický. Objemová hustota BMD nie je ovplyvňovaná degeneratívnymi ochoreniami chrbtice a proximálneho femuru, ktoré vedú k zvýšeným hodnotám plošnej hustoty kostného minerálu meranej pomocou DXA. Vďaka 3D obrazu hubovitého aj kompaktného tkaniva je možné študovať taktiež mikroarchitektúru kostí. [33]

Najčastejšie miesta skeletu pre vyšetrenie sú znázornené na obrázku č. 9. Ide o proximálny femur a bedrovú časť chrbtice, a to z rovnakého dôvodu ako u DXA. Tieto časti kostry obsahujú vysoký podiel hubovitého kostného tkaniva, ktoré podlieha osteoporotickým zmenám ako prvé. Počas vyšetrenia je do zorného poľa QCT v blízkosti pacienta umiestnený takzvaný fantóm, ktorý je tvorený rôznymi hustotami kosti, vid' obrázok č. 9. Tento fantóm vystupuje ako kalibrátor, ktorým prechádzajú röntgenové lúče rovnako ako telom pacienta. Na základe zoslabenia žiarenia v jednotlivých častiach fantómu o známej hodnote BMD, je možné previesť hodnoty zoslabenia žiarenia hubovitým kostným tkanivom u pacienta na BMD, v tomto prípade merané v miligramoch hydroxyapatitu na centimeter kubický. Použitie kalibračného štandardu je dôležité k získaniu konzistentných a správnych výsledkov. [23]



Popis: (A) v krúžku stavec bedrovej časti chrbtice, (B) v krúžkoch proximálna časť femuru pravej a ľavej dolnej končatiny; šípky ukazujú smerom k fantómu (kalibrátory pre výpočet BMD)

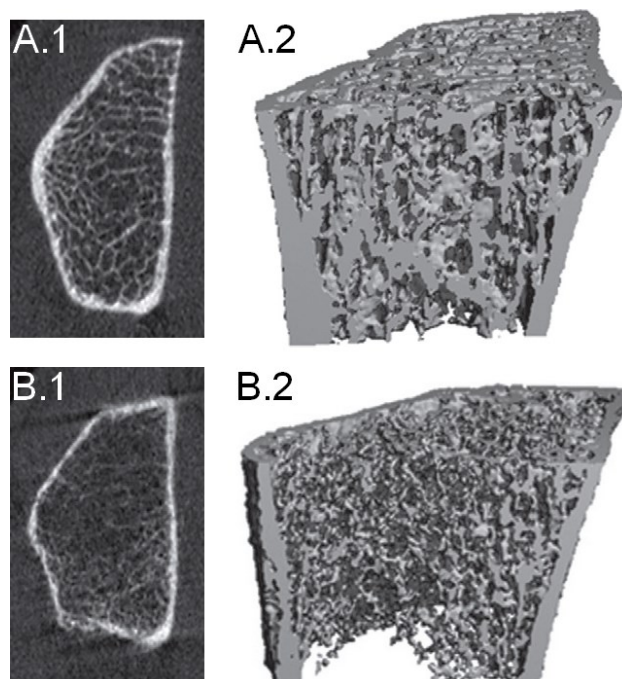
Obrázok č. 9: Dvojdimenzionálne snímky z prístroja QCT [31]

Kvantitatívna počítačová tomografia je oveľa citlivejšou metódou pre meranie BMD v hubovitom kostnom tkanive, než DXA. T-skóre získané z QCT býva často nižšie ako tomu je pri meraní pomocou DXA. Avšak podľa WHO je osteoporózu od roku 1994 stále možné klasifikovať len na základe výsledkov T-skóre získaných pomocou DXA. Štúdia z roku 2013 porovnávala výsledky denzitometrických meraní kostnej hustoty pomocou DXA a QCT u 140 žien po menopauze. Z tejto vzorky bol zistený výskyt osteoporózy u 41 žien (29,3 %) pomocou QCT, avšak výsledky DXA daných žien neboli klasifikované ako osteoporóza. Záverom štúdie je vyjadrenie, že vyšetrením pomocou QCT je možné detegovať osteoporózu oveľa citlivejšie než s použitím DXA, čo je však ešte nutné potvrdiť štúdiami vo väčšej populácii. [23, 34]

Podľa oficiálnych postojov *Medzinárodnej spoločnosti pre klinickú denzitometriu* (ISCD - international society for clinical densitometry) z roku 2019, je T-skóre spočítané z 2D snímku zhotoveného pomocou QCT ekvivalentné údaju o BMD stanoveného pomocou DXA. To znamená, že za určitých podmienok je možné využiť QCT pre diagnostiku osteoporózy aj na základe kritérií WHO. ISCD taktiež potvrdila zrovnateľnosť výsledkov meraní QCT a DXA v predvídaní rizika vzniku fraktúr. Je tomu tak u BMD stavcov chrbtice postmenopauzálnych žien a proximálneho femuru u žien po menopauze a starších mužov. [35]

Nevýhodou QCT je okrem vysokej ceny prístroja aj vysoká radiačná záťaž na pacienta, ktorá dosahuje 6 až 43 krát vyššie hodnoty (60–3200 μSv), než tomu je u DXA. Aj kvôli tejto skutočnosti je s ohľadom na vyšetrovaného pacienta stále preferované využitie dvoj-energetickej röntgenovej absorpciometrie. [23, 33]

Obdobou QCT je vysoko rozlišovacia periférna kvantitatívna počítačová tomografia – HR-pQCT. Táto umožňuje okrem merania BMD aj neinvazívnu vizualizáciu kostnej mikroštruktúry, ktorá je zobrazená na obrázku č. 10. Meranie sa prevádza v periférnych častiach skeletu, najčastejšie sú týmito miestami rádus distálneho predlaktia a kosť holenná. Mikroarchitektúra kostí má kľúčový vzťah k ich pevnosti a sile. Jej detailná vizualizácia pomocou HR-pQCT je možná súčasne u oboch typov kostného tkaniva, kompaktného aj hubovitého. Jednoznačnou výhodou tejto metódy je vystavenie pacienta nižšej radiačnej záťaži, približne 4,2 μSv , ktorá sa taktiež vyhýba rádiosenzitívnym orgánom hrudnej časti tela. [23, 32, 33, 36]



Popis: horný riadok predstavuje zdravú kosť (A.1, A.2), spodný riadok osteoporotickú kosť (B.1, B.2)
snímky vľavo (A.1, B.1) sú 2D záznamy HR-pQCT, vpravo (A.2, B.2) rekonštruované 3D zobrazenie

Obrázok č. 10: HR-pQCT snímky mikroštruktúry kosti distálneho predlaktia [36]

5.2.4 DIGITÁLNA RÖNTGENOVÁ RÁDIOGRAMMETRIA (DXR)

Digitálna röntgenová rádiogrammetria (digital X-ray radiogrammetry, DXR) predstavuje alternatívnu metódu vyhodnotenia kostnej hustoty. Je to jednoduchá a lacná metóda, popisujúca zmeny v kostnom tkanive pomocou vyhodnotenia obyčajných röntgenových snímok pomocou počítačovej softvérovej techniky. Túto metódu je možné použiť v rôznych segmentoch kostí, najbežnejšie sa však využíva snímka z troch stredných metakarpálnych kostí nedominantnej ruky. [33, 37, 38]

Princípom tejto metódy je prepojenie röntgenového prístroja s počítačom, do ktorého sa odošle digitálna verzia röntgenového snímku ruky. Systém automaticky lokalizuje oblasti merania okolo diafýz troch metakarpálnych kostí, zobrazené na obrázku č. 11, z ktorých vyhodnotí ich charakteristické parametre. Medzi tieto patrí priemerná hrúbka kompaktnej časti kostí a šírka každej jednej z meraných kostí. Následne je vypočítaný objem vztiahnutý na premietanú plochu, za predpokladu cylindricky tvarovanej meranej časti kosti. Z vypočítaného objemu sa geometrickými operáciami odvodí hodnota BMD, avšak táto kostná hustota získaná pomocou DXR nepredstavuje skutočné objemové meranie hustoty kostí, pretože je len výpočtom z priestorových parametrov. Problémom digitálnej röntgenovej rádiogrammetrie však je, že metóda neberie do úvahy architektúru hubovitého kostného tkaniva, ktoré poskytuje citlivejšie meranie BMD relevantné k osteoporóze. [23, 33, 38]

Technika DXR sa môže vykonávať s použitím snímok ruky zhotovených akýmkoľvek digitálnym röntgenovým prístrojom vrátane tých, ktoré sa používajú k digitálnej mamografii. To znamená, že DXR by mohlo byť integrované do existujúcich screeningových postupov pre karcinóm prs. Je však nedostatočnosť vedeckých štúdií zaoberajúcich sa touto problematikou. [38]



Obrázok č. 11: Ohraničené časti metakarpálnych kostí röntgenového snímku použitého k meraniu pomocou DXR [38]

Metóda DXR bola predstavená ako nákladovo efektívna alternatíva k DXA, užitočná v oblastiach so slabšou ekonomickou situáciou. Avšak v súčasnosti sa vďaka zvýšenej dostupnosti DXA už takmer vôbec nevyužíva. [23, 27]

5.3 OSTATNÉ ZOBRAZOVACIE METÓDY

V tejto kapitole sú popísané metódy, ktoré primárne nedokážu zmerať hodnotu kostnej minerálovej hustoty BMD, a z toho vyplývajúce T-skóre, potrebné ku klasifikácii osteoporózy podľa WHO. Poskytujú však informácie o iných parametroch a vlastnostiach kostí, ktoré sú dôležité pre zhodnotenie celkovej kvality kosti.

5.3.1 KVANTITATÍVNY ULTRAZVUK (QUS)

V posledných desaťročiach pokročil vývoj ultrasonografickej analýzy k metóde schopnej určovať materiálové vlastnosti rozličných štruktúr, a to vrátane hodnotenia mikroarchitektúry kostného tkaniva. Kvantitatívny ultrazvuk – QUS sa radí medzi neinvazívne metódy, ktoré dokážu hodnotiť stav a kvalitu kostí. Vďaka nízkej cene, prenosnosti a neprítomnosti ionizujúceho žiarenia má využitie ultrazvuku čoraz väčší význam v klinickej praxi. Typickými miestami vyšetrenia pomocou QUS sú periférne časti skeletu, konkrétne päťová kosť, kosti článkov prstov, kosť vretenná (rádius) a kosť holenná (tibia). [23, 31, 33]

Kvantitatívny ultrazvuk využíva nepočuteľné, vysokofrekvenčné zvukové vlny s kmitočtom zvyčajne v rozmedzí 0,1 a 1,5 MHz (megahertz). Ultrazvukové vlny sú pulzne vysielané smerom k vyšetrovanej oblasti kostry, pričom sonda ktorá emituje aj deteguje vlny musí byť v bezprostrednom kontakte s mäkkým tkanivom obklopujúcim danú kosť. Pre zabezpečenie lepšieho kontaktu sondy s pokožkou sa na ňu nanáša gél, v prípade merania v oblasti päty je celé chodidlo ponorené do vodného kúpeľa. Princípom tejto metódy je analýza interakcie medzi ultrazvukom a kostným tkanivom. Ultrazvukové vlny prechádzajú kosťou, kde sa menia ich vlastnosti na základe vzájomných pôsobení medzi kosťou a zvukovými vlnami. Tieto interakcie súvisia s vnútornou štruktúrou kosti. [23, 33, 36, 39]

Vlastnosti kostí merané pomocou QUS sú charakterizované dvoma parametrami. Rýchlosťou šírenia zvuku v kosti (SOS – speed of sound) a zoslabením zvukovej vlny (BUA – broadband ultrasound attenuation). SOS je vyjadrené ako pomer dĺžky meranej časti kosti k dobe, za ktorú cez ňu prejde ultrazvuk. Tento parameter má vzťah k mineralizácii kostného tkaniva. BUA popisuje mieru zoslabenia zvukovej vlny v závislosti na kmitočte tejto vlny. Úzko súvisí s mikroarchitektúrou trámcov hubovitého kostného tkaniva. Pri osteoporóze je znížená mineralizácia kostného tkaniva a porušená mikroštruktúra kostných trámcov, vplyvom čoho sa zvukové vlny šíria kosťou rýchlejšie, a sú menej zoslabované nárazmi do jednotlivých trámcov. Tým pádom sa hodnota SOS znižuje a hodnota BUA stúpa. [23, 27, 31]

Kombináciou parametrov SOS a BUA je možné vypočítať ďalšie, zložitejšie parametre odpovedajúce vlastnostiam meraného úseku kosti. Jedným z týchto parametrov je aj BMD a T-skóre, ktoré však nie je totožné s T-skóre zmeraným pomocou DXA. Preto sa QUS nemôže používať k diagnostike osteoporózy. [39]

Využitie QUS sa vďaka jednoduchosti prístroja a neprítomnosti ionizujúceho žiarenia uplatnilo v možnosti ambulantného screeningu pacientov, a to hlavne k predikcii osteoporotických fraktúr. Vďaka tomuto prístroju je možné odlíšiť pacientov s veľmi nízkym rizikom vzniku zlomeniny, ktorí nepotrebujú podstupovať ďalšie diagnostické merania. [27]

Podľa oficiálnych postojov *Medzinárodnej spoločnosti pre klinickú denzitometriu* (ISCD) z roku 2019 je jediným účelným miestom pre predpovedanie osteoporotických zlomenín u žien po menopauze a mužov starších 65 rokov päťovej kosti. Toto meranie, v spojení s vyhodnotením klinických rizikových faktorov, môže byť použité k identifikácii ľudí s veľmi nízkou pravdepodobnosťou fraktúr, ktorí nepotrebujú ďalšie diagnostické hodnotenie výskytu osteoporózy. Ak u pacienta nie je možné vykonať centrálnu DXA, farmakologická liečba osteoporózy môže byť indikovaná na základe výsledkov QUS merania päťovej kosti, s dostatočne vysokým rizikom fraktúry v spojení so závažnými klinickými rizikovými faktormi. [35]

5.3.2 MAGNETICKÁ REZONANCIA (MRI)

Magnetická rezonancia predstavuje ďalšiu metódu hodnotenia kostnej mikroštruktúry, vďaka ktorej je možné vyhodnotiť kvalitu kostí a riziko zlomenín. Výhodou MRI je jej neinvazívnosť, metóda nevyžaduje ionizujúce žiarenie a dokáže hodnotiť mikroarchitektúru kompaktného aj hubovitého kostného tkaniva. [31, 40]

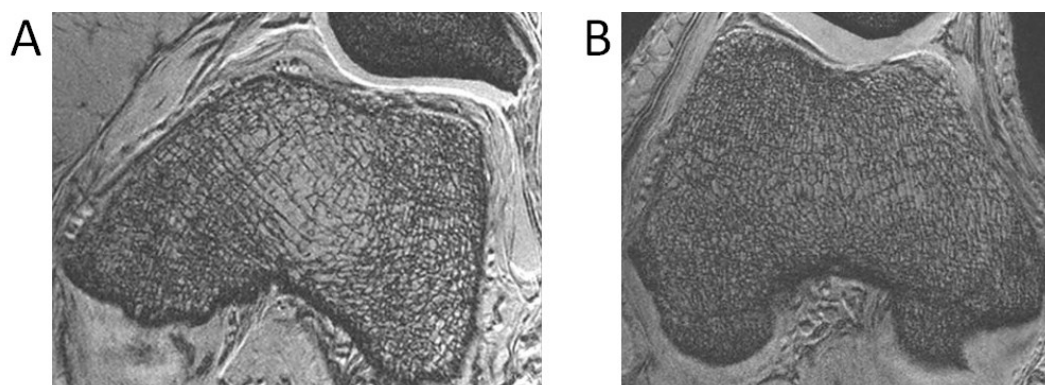
Jedná sa o zobrazovaciu metódu založenú na absorpcii a emisii rádiových frekvencií energie atómami vodíka, ktoré sú vo veľkom množstve obsiahnuté vo vode a tuku, pod vplyvom aplikovaného vonkajšieho magnetického poľa. Pre zobrazenie stavby tela sa využíva rozlíšenie tukového tkaniva od beztukovej hmoty, ktorých prítomnosť spôsobuje variácie v absorpcii a emisii rádiových frekvencií o rôznych intenzitách. [33]

Aj keď je MRI metódou primárne využívanou k zobrazovaniu mäkkých tkanív obsahujúcich vysoký podiel vody a tuku, má svoje využitie taktiež aj v osteológii. Predstavuje možnosť zobrazenia protónov vodíka v tkanive obklopujúcom kosť, ako napríklad chrupavky, medzistavcové platničky či kostná dreň. Signál samotného kostného tkaniva sa blíži intenzite pozadia. Výsledkom MRI je trojdimenzionálny obraz, ktorý je rekonštruovaný zo súboru susedných 2D snímok. [9, 41]

Kvantitatívne hodnotenie mikroarchitektúry hubovitého kostného tkaniva sa zameriava na topologické parametre ako charakterizácia počtu, hrúbky, separácie, prepojenia, anizotropie a tvaru trabekúl hubovitej siete, s cieľom poskytnúť meranie porovnateľné výsledkom histomorfometrie. [33, 40]

Pri zobrazovaní kostnej mikroštruktúry hubovitého tkaniva sa nejedná o priame zobrazenie kosti, ale o vizualizáciu kostnej drene nachádzajúcej sa medzi trámami hubovitého tkaniva. Kostná dreň vykazuje intenzívny MRI signál vďaka obsahu tuku, čo poskytuje kontrast k trabekulám hubovitého tkaniva, ktoré nevykazujú MRI signál (viď. obrázok č. 12). Zo snímku je možné analyzovať histomorfometrické vlastnosti

odpovedajúce histologickým nálezom, mikro-CT a biomechanickej sile kostí sledovanej štúdiami *in vitro*. [23, 36, 40]



Popis: (A) zhoršená mikroarchitektúra hubovitého tkaniva distálneho femuru; menej trabekúl medzi ktorými je väčšia vzdialenosť a nie sú prepojené
(B) snímka zdravej štruktúry trabekúl hubovitého kostného tkaniva pre porovnanie

Obrázok č. 12: Porovnanie zdravej a zhoršenej trabekulárnej štruktúry (mikroarchitektúry) hubovitého kostného tkaniva; snímky MRI [40]

Vďaka vývoju metodiky MRI je možné hodnotiť a vizualizovať taktiež tkanivo kompaktnej kosti, vďaka údajom získaným pomocou MRI s ultrakrátkym časom odozvy (ultrashort echo time; UTE). Táto metóda dokáže kvantifikovať vodu obsiahnutú v kompaktnom tkanive, ktorej odozvu nedokáže zaznamenať konvenčné MRI. Protóny vodíka kompaktnej kosti sa nachádzajú v tekutine Haversových systémov a lakún, vo vode viazanej na kolagén či ako protóny kolagénovej kostry alebo jeho postranných reťazcov. [36, 40, 41]

MRI umožňuje štúdium skeletu v centrálnej aj periférnej časti. Zariadenia využívajúce snímanie zápästia, distálneho rádiusu či pätovej kosti, sa nazývajú periférne MRI (peripheral MRI; pMRI). Schopnosť skúmať a hodnotiť proximálne, čiže centrálnejšie anatomické miesta vrátane proximálneho a distálneho femuru, bedrovej kosti a proximálnej holennej kosti, je pre osteoporózu veľmi dôležité. Aj napriek tomu, že toto ochorenie je systémové, existujú značné odchýlky v kvalite kostí a náchylnosti k zlomeninám medzi periférnym a centrálnym skeletom. [36, 40]

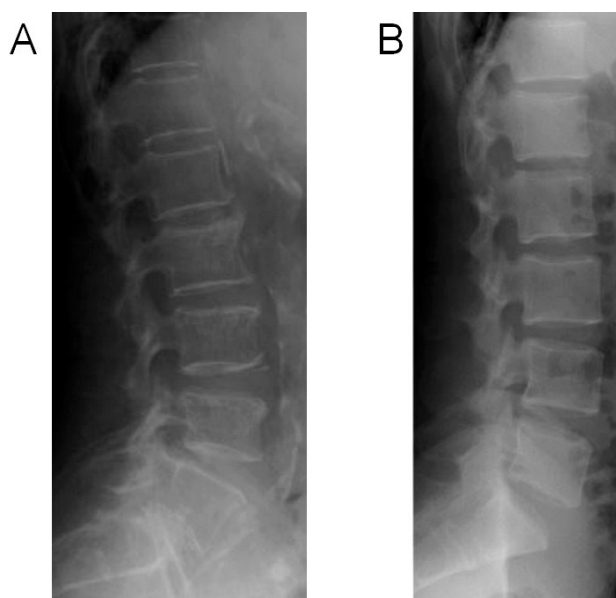
V posledných rokoch je čoraz viac študované využitie MRI k hodnoteniu kostnej hustoty stavcov, na základe obsahu tuku v kostnej dreni. Rôznymi štúdiami bolo preukázané, že zníženie objemu kostného tkaniva pri osteoporóze je sprevádzané akumuláciou väčšieho množstva tuku v kostnej dreni. Obsah tuku v tele stavcov je výrazne zvýšený pri osteoporóze, v porovnaní s osteopéniou či normálnou kostnou hustotou. To môže súvisieť s faktom, že sa kmeňové bunky kostného tkaniva nediferencujú v osteoblasty, ale v adipocyty – tukové bunky. Vyšší obsah tuku v kostnej dreni (meraný pomocou MRI) koreluje s nižšou hodnotou BMD z oblasti chrbtice (meranou pomocou DXA) u žien. Vyšší obsah tukovej drene súvisí so zvýšeným výskytom fraktúr stavcov u mužov. [33, 36, 42, 43, 44]

Neprítomnosť ionizujúceho žiarenia je jednou z hlavných výhod MRI, vďaka čomu je táto metóda zvlášť vhodná k dlhodobému sledovaniu pacientov, napríklad v závislosti na účinnosti ich liečby. Aj keď je využitie MRI potenciálne výhodnou metódou monitorovania osteoporózy, stále nie je bežne využívaná v klinickej praxi. Obmedzenia tejto metódy spočívajú vo vysokých nákladoch na testovanie, v dlhej dobe skenovania (6 až 15 minút) a artefaktoch na snímkach vzniknutých pohybom pacienta, ktoré môžu ovplyvniť morfometrické merania trabekúl hubovitého kostného tkaniva. [23, 33, 41]

5.3.3 KONVENČNÁ RÁDIOGRAFIA

Konvenčné rádiografické zobrazovanie vnútorných štruktúr ľudského tela našlo uplatnenie taktiež aj u osteoporotických pacientov. Rádiografické vyšetrenia sú jednoduché na prevedenie, prístroje široko dostupné a predovšetkým vznikajú nízke náklady. Využívajú sa röntgenové (RTG) lúče, ktoré sú absorbované v rôznom množstve rozličnými typmi tkaniva. Podstatnú úlohu zohráva elementárne zloženie tkanív. Čím je prvok tkaniva ťažší, tým absorbuje väčší počet RTG lúčov, čo spôsobuje väčšiu nepriehľadnosť štruktúry na výslednom RTG snímku – rádiografe. [23, 45]

Podstatným zastúpením v kosti má práve vápnik, ktorý je relatívne ťažký prvok. Pri osteoporóze sa množstvo mineralizovanej zložky kosti obsahujúcej vápnik znižuje, čo spôsobuje zníženú absorpciu RTG lúčov. Táto nízka absorpcia sa na rádiografe premietne ako zvýšená transparentnosť či priehľadnosť danej oblasti kosti. Úseky kostry obsahujúce vyšší podiel hubovitého kostného tkaniva, napríklad konce dlhých kostí či stavce chrbtice (viď. obrázok č. 13), vykazujú transparentnosť najčastejšie. [27, 45]



Popis: (A) rádiograf 82 ročnej ženy, zvýšená priehľadnosť tiel stavcov – výskyt osteoporózy
(B) snímka zdravej chrbtice pre porovnanie

Obrázok č. 13: Bočný rádiograf bedrovej časti chrbtice [45]

Posudzovanie RTG snímok pre diagnostiku osteoporózy je obťažné a veľmi subjektívne, pretože transparentnosť kostí, a z toho vyplývajúce odvápnenie, môže byť ovplyvňované rôznymi parametrami. Medzi tieto patria technické faktory (doba expozície snímku, jeho kvalita), faktory líšiace sa medzi pacientmi (hrúbka mäkkého tkaniva v okolí kosti), faktory spracovania snímku či skúsenosti rádiológa vyhodnocujúceho daný snímok. Citlivosť rádiografických snímok je však veľmi nízka, k vyhodnoteniu kostných zmien na podklade osteoporózy je potrebná technika s vysokým rozlíšením a optickou či geometrickou možnosťou zväčšenia. Vizuálna detekcia zníženia obsahu kostného tkaniva je zrejmá aj skúsenému rádiologovi až pri úbytku minerálu o viac ako 30 %, čo už je relatívne neskoro. Pre diagnostiku osteoporózy sa kvôli tejto skutočnosti rádiografia nevyužíva. [9, 27, 45]

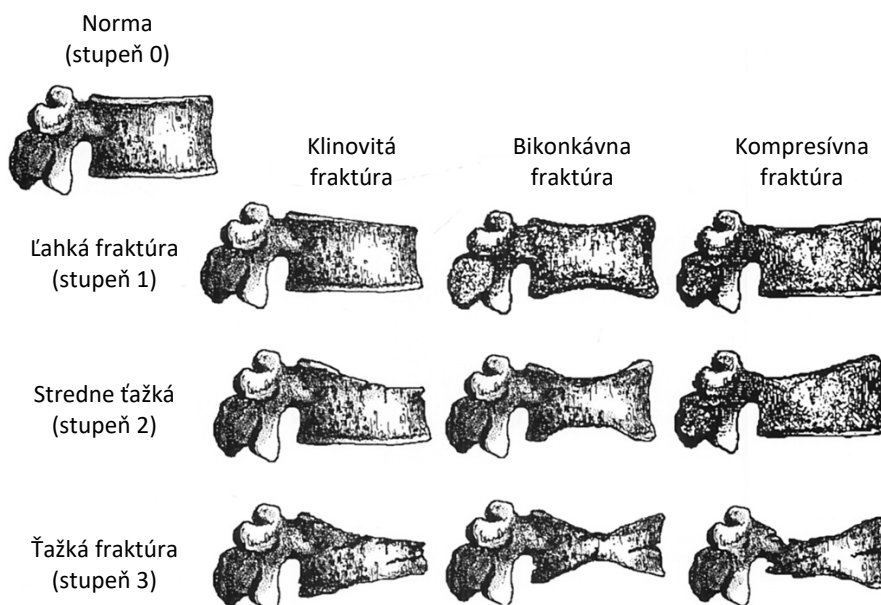
Primárnym využitím rádiografie je však jej možnosť detekcie a posúdenia závažnosti osteoporotických zlomenín. Pátra sa po zmenách tvaru kostí, spôsobených ich zvýšenou krehkosťou a lomivosťou. Najviac využívané sú bočné snímky hrudnej a bedrovej časti chrbtice, kde sú typickým nálezom zmeny tvaru jednotlivých stavcov. [9, 27]

Najčastejšie sa deformity a zlomeniny stavcov vyskytujú v bedrovej a dolnej časti hrudnej chrbtice. Prítomnosť hrudného koša poskytuje stabilitu horným hrudným stavcom. Stavce nachádzajúce sa pod hrudným košom takúto oporu nemajú, tým pádom sú pohyblivejšie, viac ohýbané a namáhané väčšou mierou. Tieto skutočnosti prispievajú k ich zvýšenej citlivosti ku zraneniam a zlomeninám. [45]

Medzinárodným štandardom klasifikácie zlomenín stavcov je semikvantitatívny systém klasifikácie podľa Genanta, zobrazený na obrázku č. 14. Tento systém je odporúčaný *Medzinárodnou spoločnosťou pre klinickú denzitometriu (ISCD)*, *Medzinárodnou nadáciou pre osteoporózu (IOF)* rovnako ako *Európskou spoločnosťou pre kostnú rádiológiu*. V roku 1993 Genant a kolektív popísali metódu klasifikácie fraktúr používajúcu sa dodnes, ktorá je založená na hodnotení zmien výšky stavcov T4 – L4 (od štvrtého hrudného po štvrtý bedrový stavec). Deformita stavca vyznačujúca sa stratou výšky jeho tela o viac ako 20 % a stratou plochy o viac ako 10–20 %, je definovaná ako zlomenina. Tento prístup bol aplikovaný a testovaný vo viacerých klinických a epidemiologických štúdiách. Snímky chrbtice môžu byť získané pomocou konvenčnej rádiografie či DXA. [27, 36, 46]

Podľa tohto systému klasifikácie sa rozlišujú štyri stupne závažnosti zlomenín. Stupeň 0 = žiadna fraktúra; stupeň 1 = ľahká zlomenina (redukcia výšky stavca o 20–25 % v porovnaní so susednými, normálnymi stavcami); stupeň 2 = stredne ťažká zlomenina (zníženie výšky o 25–40 %); a stupeň 3 = ťažká zlomenina (zníženie výšky o viac ako 40 %). [36, 46]

Ďalej sa zlomeniny stavcov popisujú podľa miesta straty výšky stavca, pri pohľade na bočnú RTG snímku chrbtice. Klinovité zlomeniny sú najbežnejším typom, vyznačujú sa znížením prednej výšky stavca vzhľadom na jeho zadnú výšku. Bikonkávne zlomeniny sú popisované stratou výšky v strede stavca, vzhľadom k výškam prednej a zadnej časti. Najmenej vyskytujúcim sa typom, ale zato najviac závažným, sú kompresívne zlomeniny, pri ktorých sa stráca výška celej plochy stavca. [45, 46]



Obrázok č. 14: Vizuálne hodnotenie deformít stavcov podľa Genanta [46]

Pri diagnostike osteoporózy je taktiež dôležité rozlíšiť toto ochorenie od iných chorôb, ktoré vykazujú na RTG snímkach vlastnosti podobné osteoporóze. Medzi tieto choroby patrí mnohopočetný myelóm, endokrinné a metabolické ochorenia ako primárna a sekundárna hyperparatyreóza, osteomalácia či hyperkortizolizmus. [45]

5.4 LABORATÓRNE METÓDY DIAGNOSTIKY

V čase stanovenia diagnózy pre osteoporózu, je potrebné každému pacientovi vykonať vyšetrenia základných laboratórnych parametrov. Podľa stanoviska Spoločnosti pre metabolické ochorenia skeletu *Českej lekárskej spoločnosti Jana Evangelisty Purkyně* (ČLS JEP) z roku 2015, sú takéto laboratórne vyšetrenia odporúčané a vykonávané k odlíšaniu iných metabolických ochorení kostí práve od osteoporózy, prípadne k zisteniu pôvodu sekundárnej osteoporózy. [27, 47]

Podstúpenie podrobnému laboratórnemu vyšetreniu je odporúčané pacientom, u ktorých bol pomocou zobrazovacích denzitometrických techník zistený výskyt osteoporotických zmien, prípadne pacientom s prekonanou typickou osteoporotickou zlomeninou. Rovnako sa toto odporúčanie vzťahuje na pacientov s podozrením na poruchu kalcium-fosfátového metabolizmu a taktiež pacientov,

u ktorých je potrebné vylúčiť iné poruchy metabolizmu kostí, a to napríklad Pagetovu chorobu, osteogenesis imperfecta, fibróznú dyspláziu, mnohopočetný myelóm či metastatický proces. [9]

Medzi základné laboratórne testy je zahrnuté rutinné hematologické vyšetrenie celkového **krvného obrazu** spoločne s diferenciálnym počtom leukocytov a **sedimentáciou erytrocytov**, čo je užitočné k zisteniu zdravotného stavu pacienta a možných zápalových pochodov v organizme. Z biochemických metód sa medzi základné testy odporúčajú pre pacientov s podozrením na osteoporózu radi fotometrické stanovenie **vápnika** a **fosforu** v sére. Tieto napomáhajú v odhalení stavov spojených s hyperkalcémiou, medzi ktoré patrí primárna hyperparatyreóza, či hypokalcémiou spájanou so sekundárnou hyperparatyreózou. Ďalšími biochemickými markermi sú pečňové enzýmy, z ktorých sú vyšetrované sérové hodnoty **alkalickej fosfatázy** (ALP) a **gama-glutamyltransferázy** (GMT). Stanovenie ALP je užitočné k zisteniu prítomnosti Pagetovej choroby, osteomalácie, metastatického postihnutia kostí či hojenia fraktúr. Zvýšenie hodnôt ALP pri normálnych hodnotách GMT poukazuje na vyšší výskyt kostného izoenzýmu ALP produkovaného osteoblastmi, čo indikuje zvýšenú úroveň kostnej remodelácie. Stanovenie **kreatinínu**, spoločne s výpočtom glomerulárnej filtrácie, je ďalším z vyšetrovaných parametrov. Poukazuje na možnosť identifikovania chronického zlyhávania obličiek, čo ovplyvňuje zdravie kostí poruchou kalcium-fosfátového metabolizmu, a vedie až k metabolickej osteopatii. [9, 26, 47, 48]

Normálne hodnoty týchto stanovení naznačujú neprítomnosť inej metabolickej poruchy kostí, a naopak podporujú výskyt osteoporózy u daného pacienta. [26, 47]

S prihliadnutím na anamnézu, klinický obraz pacienta a závažnosť osteoporózy, je vhodné doplniť laboratórne stanovenia o cielené vyšetrenia ďalších markerov. Medzi tieto patrí **tyroidálny stimulačný hormón** (TSH), ktorý je zodpovedný za reguláciu sekrécie hormónov štítnej žľazy. Pri zvýšených koncentráciách TSH nastáva hypertyreóza, ktorá je jednou z príčin vzniku sekundárnej osteoporózy. Ďalej je vykonávané stanovenie sérového **parathormónu** (PTH), ktorý pôsobí ako regulačný hormón pre vápnik. Je stanovovaný pri zvýšení sérových hodnôt vápnika. Využívaná je taktiež elektroforéza séra s detekciou **sérových bielkovín**, pre zistenie prítomnosti mnohopočetného myelómu spôsobujúceho stratu kostnej hmoty. Pohlavné hormóny majú veľký vplyv na kvalitu kostí. Nízke hladiny **estrogénu** u žien sú všeobecne známou príčinou vzniku osteoporózy. Tieto zmeny však nemusia nastať len u žien po fyziologickej menopauze. Znížené hladiny sa rovnako vyskytujú u žien s predčasne vyvolanou menopauzou v dôsledku abdominálnej hysterektómie a u dospievajúcich mladých žien, ktoré trpia anorexiu nervosou či atletickou amenoreou. Znížené hladiny **testosterónu** u mužov môžu naznačiť prítomnosť primárneho hypogonádizmu, ako sekundárnej príčiny vzniku osteoporózy. Diagnostika osteoporózy môže byť doplnená o stanovenie **protilátok proti tkanivovej transglutamináze**, ktorá je využívaná k zisteniu prítomnosti celiakie. Celiakia patrí medzi sekundárne príčiny osteoporózy, následkom prítomnosti

chronickej malabsorpcie a poruchy kalcium-fosfátového metabolizmu, kvôli sekundárnej hyperparatyreóze. V neposlednom rade je podstatné vykonať vyšetrenie **vitamínu D**. Najlepším laboratórnym markerom pre toto vyšetrenie je sérový 25-hydroxy vitamín D [25-(OH)-D], ktorý predstavuje zásobu vitamínu D v organizme. [9, 26, 48]

Ďalšiu, osobitú skupinu laboratórných testovanií predstavuje detekcia markerov kostného metabolizmu, inak nazývaného aj kostná remodelácia či kostný obrat. Procesy prebiehajúce v kosti počas remodelácie sú bližšie popísané v kapitole 2.3. Základným princípom je však súčinnosť buniek kostného tkaniva v udržiavaní rovnováhy medzi kostnou resorpciou a novotvorbou. Počas vykonávania svojej funkcie v remodelácii kosti, osteoblasty a osteoklasty tvoria bunkové a biochemické produkty, označované ako markery kostného obratu (bone turnover markers; BTMs). [49, 50]

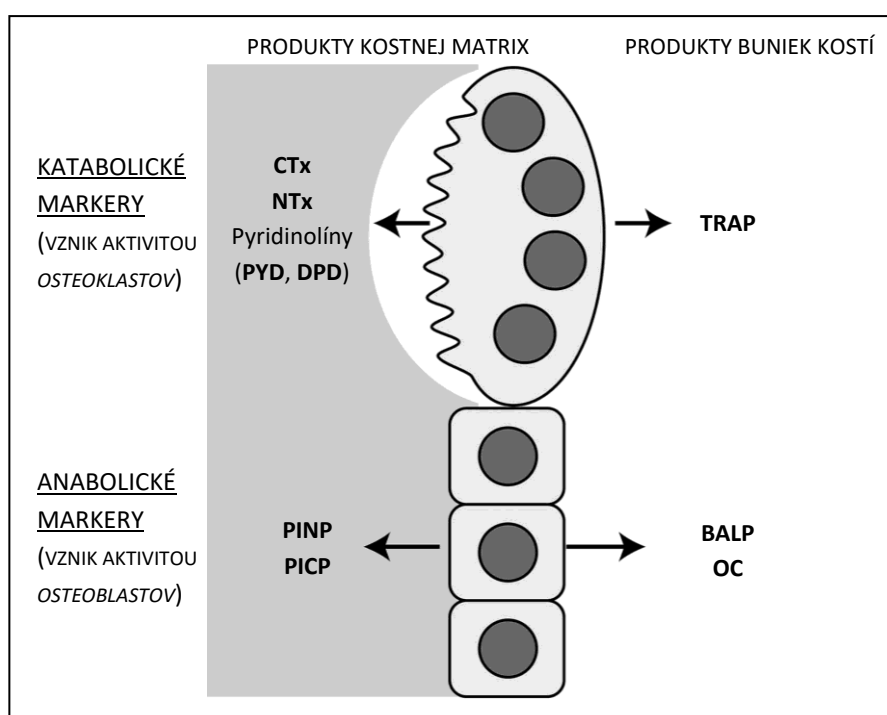
Zrýchlená alebo nevyvážená metabolická aktivita kostí, respektíve zmena v počte a aktivite osteoblastov či osteoklastov, je faktorom vo vzniku a rozvoji osteoporózy. BTMs sú markery aktivity týchto buniek odrážajúce aktuálnu úroveň kostného obratu, a sú užitočné pri hodnotení prestavby kostí na bunkovej úrovni. [51, 52, 53]

Na rozdiel od zobrazovacích metód, merajúcich kostnú minerálovú hustotu (BMD) ktorá je statická a predstavuje čistý zisk alebo stratu kostnej hmoty v priebehu rokov, meranie markerov kostného obratu odráža aktuálny a predovšetkým dynamický stav metabolizmu kostí. BTMs preto dokážu detegovať zmeny v kvalite kostí skôr, než iné metódy. Rovnako sú schopné na základe rýchlosti remodelácie odhadnúť pravdepodobnosť úbytku kostnej hmoty ako dôsledok nevyváženej metabolickej aktivity, čo koreluje s rizikom vzniku zlomenín. Taktiež sú užitočné pri výbere vhodnej liečby a pri monitorovaní účinkov terapie cielenej na kostné bunky. [26, 41, 50]

Stanovenie BTMs je vykonávané pomocou neinvazívneho vyšetrenia krvi a moču pacienta. Toto biochemické vyšetrenie podlieha rade variabilit, ktoré je potrebné zohľadniť pri interpretácii výstupných údajov. Univerzálne platné referenčné hodnoty BTMs žiaľ doteraz nie sú stanovené kvôli prítomným variabilitám. Môžu sa totiž líšiť v závislosti od testovanej populácie, typu BTM a okolností, za ktorých sa vzorky zbierajú a spracovávajú. Aj v dôsledku týchto faktov sa markery kostného obratu v súčasnosti nevyužívajú k stanoveniu diagnózy pri osteoporóze. Všeobecne, zvyšujúce sa hodnoty BTMs priamo súvisia so závažnosťou ochorenia. Ich hladiny sa zvyšujú pri akútnych zlomeninách, deficite vitamínu D, imobilite, v menopauze či pri osteomalácii. Extrémne zvýšené hodnoty sa vyskytujú pri tyreotoxikóze, hyperparatyreóze a pri nádorovom či metastatickom postihnutí skeletu. Pre zaistenie porovnateľných výsledkov jednotlivých meraní BTMs pacienta, je vhodné odbery vykonávať nalačno a v rovnakú dobu dňa, najlepšie v ranných hodinách, kedy nastáva vrchol kostnej resorpcie. [39, 49, 50, 54]

Markery kostného obratu predstavujú dve veľké skupiny, a to markery charakteristické pre osteoresorpciu (katabolické, produkty osteoklastov), a pre osteoformáciu (anabolické, produkty osteoblastov). Ďalej sa tieto markery delia na produkty pochádzajúce z kostnej matrix, a produkty buniek kostí. Kostná matrix uvoľňuje počas resorpcie alebo novotvorby kosti pôsobky typu proteínov alebo fragmentov kolagénu, ktoré sa dostávajú do cirkulácie a je možné ich stanoviť. Kostné bunky zodpovedné za resorpciu a formáciu kostí produkujú proteínové enzýmy odrážajúce ich metabolickú aktivitu, ktoré je taktiež možné stanoviť vďaka ich prestupu do cirkulácie. [41, 55, 56]

Na obrázku č. 15 sú zhrnuté najviac stanovované a využívané BTMs, spoločne s miestom ich vzniku. Jednotlivým markerom sa podrobnejšie venujú ďalšie podkapitoly.



Popis: **KATABOLICKÉ MARKERY:** CTx = karboxyterminálny telozeptid, NTx = aminoterminálny telozeptid, PYD = pyridinolín, DPD = deoxypyridinolín, TRAP = tartrát-rezistentná kyslá fosfatáza
ANABOLICKÉ MARKERY: PINP a PICP = amino a karboxyterminálny telozeptid prokolagénu typu I, BALP = kostný izoenzým alkalické fosfatázy, OC = osteokalcín

Obrázok č. 15: Markery kostného obratu, BTMs [51]

5.4.1 MARKERY OSTEORESORPCIE

Osteoresorpcia predstavuje rozrušenie kostného tkaniva pri remodelácii kostí, vykonávannej pomocou osteoklastov. Markerami tohto procesu sú terminálne fragmenty kolagénu typu I, ako hlavnej organickej zložky kostnej matrix ktorá je rozrušovaná, konkrétne aminoterminálne (NTx) a karboxyterminálne (CTx)

telopeptidy. Tieto fragmenty prestupujú do cirkulácie, vďaka čomu je možné ich stanovenie. Kolagén typu I má helikálnu štruktúru, na oboch jeho koncoch sa nachádzajú spomínané teloptydy, ktoré sú nehelikálne. Teloptydy jednej molekuly kolagénu typu I sú prepojené s helikálnou časťou ďalšej molekuly, čím vytvárajú priečnu kolagénovú sieť. Tieto spoje sú tvorené pyridinolínom (PYD) a deoxypyridinolínom (DPD), ktoré sa pri resorpcii kosti rovnako uvoľňujú do cirkulácie. Všetky tieto fragmenty kolagénu (NTx, CTx, PYD, DPD) je možné stanovovať v sére alebo v moči. Osteoklasty ako výkonné bunky osteoresorpcie tvoria počas svojej práce enzým tartrát-rezistentná kyslá fosfatáza (TRAP), ktorá je vylučovaná do cirkulácie, a je ju možné stanoviť len v sére. [26, 27, 39, 46]

5.4.1.1 PYRIDINOLÍN (PYD) A DEOXPYRIDINOLÍN (DPD)

Kolagén typu I obsiahnutý v kosti predstavuje rozsiahlu sieť spojenú kovalentnými priečnymi väzbami, ktoré zabezpečujú PYD a DPD. Sú špecifickými spojkami medzi zvyškami lyzínu alebo hydroxylyzínu teloptydovej oblasti kolagénu, a špecifickými miestami v kolagénovej helikálnej štruktúre. Pyridinolín sa nachádza v niekoľkých tkanivách, vrátane kostí a chrupaviek. Deoxypyridinolín sa vyskytuje prevažne v kostiach, preto sa považuje za špecifickejší marker resorpcie kostí. Oba pyridinolíny je možné kvantifikovať pomocou detekcie ich prirodzenej fluorescence v systéme vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (HPLC) alebo za pomoci špecifických protilátok využívaných v enzymoimunoanalýze (ELISA). [52, 55, 56, 57]

5.4.1.2 C- a N-TERMINÁLNY TELOPEPTID (CTx, NTx)

CTx a NTx sú časťami kolagénu typu I z jeho teloptydovej, nehelikálnej oblasti v blízkosti koncov molekuly. Oba fragmenty sú štiepené počas degradácie kolagénu pri resorpcii kostí. Proteáza tvoriaca tieto fragmenty sa nazýva katepsín-K, a je syntetizovaná osteoklastmi. Najviac využívané metodiky pre stanovenie CTx a NTx sú rádioimunoanalýza (RIA) a enzymoimunoanalýza (ELISA), ktoré využívajú monoklonálne protilátky namierené proti epitopu reťazca fragmentu. Protilátky anti-NTx však rozpoznávajú epitop, ktorý nie je špecifický len pre kolagén typu I. Preto je vyšetrenie CTx viac špecifické pre kostnú remodeláciu. V praxi je CTx najčastejšie analyzovaný v sére, zatiaľ čo NTx v moči. [52, 56, 57, 58]

5.4.1.3 TARTRÁT-REZISTENTNÁ KYSLÁ FOSFATÁZA (TRAP)

Tartrát-rezistentná kyslá fosfatáza je lyzozomálny enzým, syntetizovaný v kostiach, slezine a pľúcach. Izoforma tohto enzýmu, 5b (TRAP5b), je špecifická pre kosť, kde ju tvoria osteoklasty. TRAP5b je možné stanoviť v sére pomocou enzymoimunoanalýzy (ELISA), ktorá však nie je príliš špecifická kvôli sérovému obsahu ďalších izoform tohto enzýmu, pochádzajúcich z iných miest ako je kosť. [52, 56, 57]

5.4.2 MARKERY OSTEOFORMÁCIE

Osteoformácia, inak povedané novotvorba kosti, je rovnako ako osteoresorpcia súčasťou kostnej remodelácie. Markery špecifické pre tento proces zahŕňajú enzýmy a proteíny tvorené osteoblastmi, rovnako ako proteíny odrážajúce syntézu kolagénu typu I. Bunky tvoriace kostnú hmotu produkujú kostnú izoformu enzýmu alkalickéj fosfatázy (BALP) a osteokalcín (OC), ktoré je možné stanoviť v sére. Výsledná forma hlavnej organickej zložky kostnej matrix – kolagénu vzniká z prekursorovej molekuly nazývanej prokolagén, a to pomocou odštiepenia koncových aminoterminálnych a karboxyterminálnych častí. Tieto vedľajšie produkty syntézy kolagénu sa nazývajú propeptidy prokolagénu typu I, ktoré môžu byť N-terminálne (PINP) alebo C-terminálne (PICP). Je ich rovnako možné stanoviť v sére. [26, 27, 39, 41, 50]

5.4.2.1 KOSTNÝ ISOENZÝM ALKALICKEJ FOSFATÁZY (BALP)

Alkalická fosfatáza je enzým prítomný takmer vo všetkých telesných tkanivách, viazaný na cytoplazmatickú membránu buniek. V krvnom obehu sa vyskytuje niekoľko izoformiem tohto enzýmu. Kostný izoenzým alkalickéj fosfatázy (BALP) je do cirkulácie vylučovaný počas diferenciácie mezenchýmových buniek na osteoblasty. BALP reguluje proces mineralizácie kostí, vďaka čomu vykazuje pozitívnu koreláciu so stupňom kostnej novotvorby. Metódou voľby k stanoveniu BALP v sére sú imunoanalýzy využívajúce monoklonálne protilátky, ktoré sa prednostne viažu na kostnú izoformu alkalickéj fosfatázy. Táto metóda však stále vykazuje približne 20 % skríženej reaktivity k pečenej izoenzýmu, pretože tieto dve izoformy sú kódované rovnakým génom a líšia sa len posttranslačnými modifikáciami. Táto skrížená reaktivita vyvoláva problém v interpretácii výsledkov u pacientov s ochoreniami pečene, ktoré sa vyznačujú zvýšenými hladinami pečenej izoformy alkalickéj fosfatázy. [55, 56, 57]

5.4.2.2 OSTEOKALCÍN (OC)

Osteokalcín je najpočetnejším nekolagénym proteínom kosti. Je tvorený zrelými osteoblastmi po stimulácii vitamínom D3 – kalcitriolom, a jeho úlohou je vyvážovanie vápnika v procese tvorby kosti. Štruktúra OC obsahuje tri zvyšky kyseliny glutámovej, ktoré podliehajú posttranslačnej karboxylácii závislej od vitamínu K. Tento proces vedie ku konformačnej zmene v proteíne, ktorá zvýši afinitu OC k hydroxyapatitu a tým umožňuje mineralizáciu kostnej matrix. Väčšina osteokalcínu je inkorporovaná do organickej matrix kosti, avšak malá časť je vylučovaná do krvného obehu. K stanoveniu OC v sére sa využíva RIA, ELISA a chemiluminiscenčná imunoanalýza (CLIA). [52, 55, 57]

5.4.2.3 C- a N- PROPEPTIDY PROKOLAGÉNU (PICP, PINP)

Pri novotvorbe kostí produkujú osteoblasty prekursorovú molekulu kolagénu typu I, a to prokolagén. Ten obsahuje aminoterminálne a karboxyterminálne časti, ktoré sa počas jeho extracelulárneho spracovania do fibríl enzymaticky odštiepujú vo forme propeptidov. Tieto propeptidy dostali názov v závislosti od miesta odkiaľ sa odštiepili, a to aminoterminálny propeptid prokolagénu typu I (PINP) a karboxyterminálny propeptid prokolagénu typu I (PICP). Hodnoty PINP a PICP odrážajú výšku produkcie nového kolagénu osteoblastmi. Hoci väčšina propeptidov cirkulujúcich v krvnom obehú pochádza z kostí, malé množstvo je z mäkkých tkanív, kde je kolagén typu I syntetizovaný fibroblastmi. Medzi takéto tkanivá patrí koža, chrupavky a šľachy. Metabolizmus týchto tkanív je však pomalší ako metabolizmus kostí, takže väčšina detegovaných sérových propeptidov pochádza z kostí. V niektorých prípadoch, ako napríklad počas rýchleho rastu v detstve alebo patologickom fibrotickom procese, môže nastať zvýšený príspevok propeptidov z tkanív mimo kostí. PINP sa v cirkulácii spočiatku nachádza vo forme trimery, ktorý je však málo stabilný a rozpadáva sa na stabilnejšie monoméry vplyvom telesnej teploty. Nerozpadnuté trimery sú degradované pečeňou a monoméry sú vylučované obličkami. PICP je monomér obsahujúci postranné uhľovodíkové reťazce bohaté na manózu, a je rýchlo degradovaný za pomoci manózových receptorov endotelových buniek v pečenejších sínusoidách, čo obmedzuje jeho užitočnosť ako marker kostného obratu. K stanoveniu oboch propeptidov, PINP a PICP, sa využíva RIA a ELISA. [52, 57, 58]

5.4.3 PRAKTICKÉ ASPEKTY ANALÝZY KOSTNÉHO METABOLIZMU

Aj napriek tomu, že sú markery kostného obratu využívané v klinickom výskume už pomerne dlhú dobu, v klinickej praxi stále nie sú široko prijaté kvôli ich rôznorodým variabilitám. Variability vo vyšetrení BTMs spôsobujú náročnosť v porovnaní výsledkov a stanovení referenčných hodnôt. Kvôli tomuto stanovila *Národná aliancia pre zdravie kostí* (National Bone Health Alliance; NBHA) odporúčania pre štandardizáciu manipulácie so vzorkami a prípravu pacienta pred odberom, k redukcii variabilít v preanalytickej fáze stanovenia. [49, 58]

Markery osteoresorpcie vykazujú cirkadiánnu rytmus a krátko po jedle klesá ich hodnota až o 20–40 %. Vzorku krvi pre stanovenie CTx je najlepšie odoberať po celonočnom pôste, medzi pol ôsmou a desiatou hodinou rannou, vo forme plnej krvi alebo s prídavkom antikoagulačného činidla EDTA. Po stočení plnej krvi je získané sérum nutné spracovať do dvoch hodín od odberu, plazmu získanú z nezrážajúcej sa krvi je možné spracovať aj po tejto dobe. Vzorka môže byť zmrazená, pokiaľ možno pri teplote -80°C , avšak TRAP sa stáva vplyvom dlhodobého skladovania nestabilný. V prípade markerov stanovovaných v moči (DPD, NTx a CTx) by sa vzorka mala odobrať po raňajkách, ako druhý prúd moču daného dňa. Deň vopred by sa mal pacient vyvarovať nadmernej spotrebe tekutín. U vzoriek moču nie sú potrebné

žiadne konzervačné látky. Výsledky by sa mali vyjadriť ako pomer ku kreatinínu v moči pri jednorazovom odbere, pri hodnotení 24-hodinového zberu moču nie je vyjadrenie pomeru potrebné. [49, 58]

Markery osteoformácie sú málo ovplyvnené cirkadiánnym rytmom (menej ako 10 %) čo znamená, že vzorku je možné odobrať kedykoľvek počas dňa, a to bez ovplyvnenia výsledných hodnôt. Tieto markery je možné stanoviť výhradne z krvi, z ktorej získané sérum alebo plazma môžu analýze podstúpiť ihneď, prípadne je možné ich zmraziť a vyšetriť neskôr. [49, 52, 55]

Vzorky k stanoveniu osteokalcínu však vyžadujú špecifické zachádzanie kvôli jeho nestabilite. Spracovanie vzoriek by malo nastať do štyroch hodín od odberu. Uchovávanie je odporúčané pri 4 °C spoločne so sledovaním hemolýzy vzoriek, ktorá by viedla k abnormálne zníženým hladinám OC v dôsledku jeho degradácie. Rovnako je nutné brať v úvahu prípadnú liečbu warfarínom. Tento antikoagulačný liek funguje ako antagonista vitamínu K, čím spôsobuje inhibíciu karboxylácie osteokalcínu, ktorá môže pôsobiť na zníženie hladín OC v cirkulácii. [49, 52, 55]

V roku 2011 uverejnila *Medzinárodná nadácia pre osteoporózu* (IOF) a *Medzinárodná federácia klinickej chémie a laboratórneho lekárstva* (IFCC) odporúčanie k používaniu jedného markeru osteoresorpcie a jedného markeru osteoformácie, ako referenčných markerov meraných štandardizovanými testami v observačných a intervenčných štúdiách. Toto odporúčanie má za cieľ rozšíriť medzinárodné skúsenosti s využitím markerov v klinickom lekárstve, a taktiež pomôcť vyriešiť nezhody týkajúce sa ich klinického použitia. IOF a IFCC odporúčajú CTx ako referenčný marker resorpcie kosti a PINP ako referenčný marker tvorby kosti. Tieto markery sú dobre charakterizované, stabilné, špecifické pre kosť a merateľné v sére alebo plazme. [59]

6. TERAPIA

Osteoporóza nepatrí medzi vyliečiteľné ochorenia. Primárnym zmyslom terapie je spomalenie či zastavenie ďalšieho rozvoja tejto choroby. Rovnako je podstatné zvýšiť kvalitu života osobám trpiacim osteoporózou, vďaka zníženiu rizika vzniku osteoporotických fraktúr. Dosiahnutie týchto zámerov je možné zvýšením či udržaním kvality kostného tkaniva a hodnoty BMD, rovnako ako znížením rizika pádov. [13, 60]

Veľmi podstatným krokom v zvládaní osteoporózy je včasná indikácia zahájenia terapie. V prvom rade je nutné rozpoznanie rizikových osôb vďaka diagnóze osteoporózy, vylúčenie sekundárnych typov osteoporózy a iných metabolických ochorení skeletu s podobnými prejavmi, aké vykazuje osteoporóza. Rovnako dôležité je správne identifikovanie osteoporotickej fraktúry. Veľká časť pacientov býva diagnostikovaná až na základe prvej prekonanej zlomeniny prípadne zlomenina vznikla u pacientov, ktorých BMD je ešte klasifikované ako osteopénia. Aj tieto skutočnosti zapríčiňujú oneskorené nasadenie liečby proti ďalšiemu rozvoju osteoporózy. Preto je snaha o komplexné hodnotenie pacienta a jeho rizikových faktorov inými spôsobmi, ako čisté zameranie sa na denzitometrické výsledky T-skóre. Nástroj na hodnotenie rizika fraktúr FRAX, ktorý bol bližšie priblížený v kapitole č. 4, je schopný vyhodnotiť rizikový profil pacienta na základe zohľadnenia viacerých podstatných faktorov. Využitie tohto algoritmu k indikácii liečby však nie je všeobecne akceptované, pretože sa nedá stanoviť univerzálne kritérium pri akej výške rizika je adekvátne nasadiť terapiu, pričom veľkú rolu hrajú ekonomické možnosti jednotlivých krajín. Preto o indikácii farmakoterapie pre konkrétneho pacienta rozhoduje vyšetrujúci lekár, a to na základe individuálneho zhodnotenia stavu pacienta. [10, 61, 62]

Úspešná liečba osteoporózy musí prebiehať dlhodobo, za vzájomnej spolupráce lekára a pacienta. Rovnako najlepšie výsledky vykazuje komplexná liečba, pozostávajúca z farmakoterapie v súčinnosti s cvičením a vyváženou stravou. Tieto nefarmakologické prístupy sa úzko prelínajú s odporúčaniami k prevencii vzniku osteoporózy, či progresii osteopénie do štádia osteoporózy. [13, 63]

6.1 FARMAKOLOGICKÝ PRÍSTUP

Farmakoterapia je veľkou a typickou súčasťou liečby osteoporózy. Jej zahájenie je vhodné u rizikových pacientov bez závažných kontraindikácií, ktorí podstúpili dôkladné klinické vyhodnotenie a vylúčenie možných sekundárnych príčin úbytku kostného tkaniva. Medzi kontraindikácie zahájenia liečby patrí výskyt hypokalcémie, precitlivenosti, tehotenstvo či laktácia. Antiosteoporotiká spadajú do skupiny liečiv relatívne bezpečných, sprevádzaných zväčša nezávažnými vedľajšími účinkami. Všetky v súčasnej dobe využívané liečivé preparáty sú zhrnuté spolu s ich indikáciami a dávkovacími schémami v tabuľke č. 3. [17, 60]

Cieľom farmakoterapie, ako aj všetkých ďalších podporných liečebných postupov osteoporózy, je zabránenie vzniku osteoporotických komplikácií – fraktúr. V placebo kontrolovaných štúdiách bolo preukázané, že farmakoterapia dokáže znížiť riziko vzniku zlomenín. Zlomeniny stavcov je zvyčajne možné znížiť o 30–70 %, riziko fraktúr bedra až o 50 % a zlomeniny ostatných oblastí skeletu o 15–35 %, v závislosti od použitého liečiva. Medzi faktory ovplyvňujúce účinnosť a bezpečnosť liečby patrí primárne výber lieku, rovnako ako aj individuálne rozdiely medzi liečenými pacientmi, medzi ktoré patrí závažnosť ochorenia, vek či funkcia obličiek. [17, 60]

Vďaka značnému pokroku v štúdiu a pochopení mechanizmov patogenézy regulácie kostného metabolizmu ako dôsledok osteoporózy, boli zistené ciele na ktoré je možné zamerať farmakoterapiu. Základnou teóriou liečby ochorenia charakterizovaného zníženým obsahom kostného tkaniva, je stimulácia kostných buniek k produkcii kostnej hmoty, či naopak potlačenie činnosti kostných buniek zodpovedných za odbúravanie kostnej hmoty. Na základe spomínaných prístupov k liečbe, je snaha o úpravu a usmernenie kostnej remodelácie k zvýšenej novotvorbe sprostredkovanej osteoblastmi, a k zníženej resorpcii sprostredkovanej osteoklastmi. V procese kostnej remodelácie sú oba tieto deje úzko späté a regulované endokrinnými, parakrinnými aj mechanickými vplyvmi. Obecne je možné antiosteoporotickú farmakoterapiu rozdeliť podľa účinku na kostné bunky do dvoch základných kategórií, a to na anabolickú a antiresorpčnú (ktorá môže byť nazývaná aj antikatabolická či antiremodelačná). Avšak kvôli spomínanej úzkej spätosti resorpcie a novotvorby je veľmi náročné nájsť anabolické liečivá, ktoré okrem požadovanej novotvorby kostí nezvyšujú aj kostnú resorpciu, rovnako ako antiresorpčné lieky, ktoré nespôsobujú pokles v novotvorbe. Preto je nutné, aby pacienti dodržiavali presne stanovené dávkovanie liečiv, ktoré je nastavené ako najlepší kompromis medzi požadovaným efektom a spoločne prichádzajúcim sekundárnym efektom. Rovnako je v posledných rokoch vyvíjané úsilie k vývoju nových látok, schopných oddeliť tento spätý proces resorpcie a novotvorby, čo umožní mieriť terapiu cielene len na jednu z týchto zložiek. [13, 60, 64]

Antiresorpčné lieky hrajú úlohu predovšetkým v inhibícii resorpčnej aktivity tým, že znižujú počty aktívnych osteoklastov a zabraňujú tvorbe nových resorpčných dutín (Howshipových lakún) = antiremodelačný účinok. Týmto spôsobom pozastavia činnosť osteoklastov = antikatabolický účinok, avšak v dutinách vytvorených ešte pred nasadením liečby pokračuje novotvorba kosti. Preto je možné v počiatku terapie zaznamenať relatívne rýchle zvýšenie kostnej minerálovej hustoty (BMD). Tento nárast však nie je dlhodobý, pretože antiresorpčná terapia spôsobuje sekundárnu inhibíciu činnosti osteoblastov, zodpovedných za kostnú novotvorbu. Výsledným terapeutickým efektom antiresorpčnej liečby je zvýšenie mechanickej odolnosti kosti, a tým aj zníženie pravdepodobnosti vzniku fraktúry. Je odporúčané, aby antiresorpčná terapia prebiehala minimálne po dobu dvoch rokov. Zástupcami tohto typu liečby sú *aminobisfosfonáty*, *denosumab*, a pre ženskú populáciu je

dostupná *hormonálna substitučná liečba* (HRT) a *selektívne modulatory estrogénových receptorov* (SERMs). Všetky tieto liečivá sú podrobnejšie popísané v nasledujúcich podkapitolách 6.1.1 až 6.1.4. [17, 26, 47, 49, 60]

Anabolická liečba pôsobí na kosť prostredníctvom spomalenia apoptózy a podpory diferenciácie nových osteoblastov. Rovnako spôsobuje zvýšenie celkovej kostnej remodelácie. Z počiatku liečby vzniká takzvané anabolické okno, čo znamená zvýšenú kostnú novotvorbu v existujúcich resorpčných dutinách, pričom kostná resorpcia zostáva stabilná. Týmto spôsobom sa dosiahne rapídneho zvýšenia kostnej hustoty. V priebehu niekoľkých mesiacov sa ale zvyšuje resorpcia kostí a anabolické okno sa uzatvára. To je spôsobené už spomínanou spätosťou kostnej novotvorby a resorpcie. Zástupcom anabolickej liečby je *teriparatid*, bližšie charakterizovaný v kapitole 6.1.5. [47, 49, 60]

V súčasnej dobe je v klinickej praxi využívaný jeden liekový preparát s duálnym efektom, kombinujúci účinky **antiresorpčej a anabolickej terapie**. Tento liek s názvom *stroncium-ranelát* je bližšie popísaný v kapitole 6.1.6. [64]

SKUPINA LIEČIV	PREPARÁT		INDIKÁCIA LIEČBY	DÁVKOVANIE
<u>ANTIRESORPČNÉ LÁTKY</u>	HRT (ESTROGÉNY)		prevencia OP u PM žien s rizikom vzniku fraktúr	viaceré varianty
	SERMs (RALOXIFEN)		prevencia a liečba osteoporózy u PM žien	1 tbl./deň; 60mg
	BISFOSFONÁTY	ALENDRONÁT	liečba OP u PM žien	1 tbl./týždeň; 70 mg
		RISEDRONÁT	liečba OP u PM žien a u mužov	1 tbl./týždeň; 35 mg
		IBANDRONÁT	liečba OP u PM žien so zvýšeným rizikom fraktúr	1 tbl./mesiac; 150 mg // i.v. 1x/ 3 mesiace; 3mg
		ZOLEDRONÁT	liečba OP u PM žien so zvýšeným rizikom fraktúr; liečba OP vyvolanej glukokortikoidmi	i.v. 1x/rok; 5mg
	DENOSUMAB		liečba OP u PM žien a mužov so zvýšeným rizikom fraktúr	s.c. 1x/ 6 mesiacov; 60mg
<u>ANABOLICKÉ</u>	TERIPARATID		liečba ťažkej OP, viazané na schválenie indikačnou komisiou	s.c. 1x/deň; 20 µg
<u>S DUÁLNYM EFEKTOM</u>	STRONCIUM-RANELÁT		liečba závažnej OP u PM žien a mužov, kde liečba inými prípravkami nie je možná	1 vrečko prášku pre prípravu perorálnej suspenzie/deň; 2g

Použité skratky: OP = osteoporóza, PM = postmenopauzálna, tbl. = tableta, i.v. = intravenózna aplikácia (do žily), s.c. = subkutánna aplikácia (do podkožia)

Tabuľka č. 3: Súhrn farmakoterapeutických možností v liečbe osteoporózy [26, 30]

6.1.1 HORMONÁLNA SUBSTITUČNÁ LIEČBA (HRT)

Kvôli značnej súvislosti poklesu estrogénov v období klimaktéria s nástupom osteoporózy, patrila po dlhú dobu hormonálna substitučná liečba (hormone replacement therapy; HRT) medzi popredné terapeutické prístupy pre ženy trpiace týmto ochorením. Estrogény vplývajú na kosť a jej metabolizmus rôznymi spôsobmi, podrobnejšie popísanými v kapitole č. 3.2.4., výsledkom ktorých je rovnováha kostnej remodelácie a stabilita kostného zdravia. Nedostatok tohto hormónu, zapríčinený menopauzou, je jedným zo zásadných faktorov rozvoja postmenopauzálnnej osteoporózy žien. Substitúcia nedostatočného estrogénu preto dokáže toto ochorenie zastaviť. [15]

Pod pojmom HRT sa rozumie substitučná aplikácia hormónu estrogénu či už samotného, alebo v kombinácii s gestagénmi. Táto terapia dokáže efektívne brániť úbytku kostnej hmoty, zvýšiť hodnotu BMD a znižovať riziko vzniku zlomenín, a to predovšetkým ak je podávanie týchto hormónov sprevádzané dostatočnou suplementáciou vápnikom. Estrogény využívajúce sa k liečbe sú prirodzenými alebo semisyntetickými molekulami *estradiolu*, *17 β -estradiolu* a konjugovaných *estrogénov*. Medzi využívané gestagény patrí napríklad *medroxyprogesteronacetát*, *levonorgestrel*, *dydrogesterón* či *drosiprenon*. [15, 17, 26, 47]

Liečba *estradiolom* pôsobí na kostný metabolizmus tak, že sa v bunkách kostnej novotvorby – osteoblastoch obnoví syntéza osteoprotegerínu. Tento proteín pôsobí inhibične na RANKL, čím bráni nadmernej resorpcii kosti osteoklastmi. Pri vysadení HRT a prerušení liečby sa znovu naštartuje kostná resorpcia, pričom úbytok kostnej hmoty pokračuje rovnakou rýchlosťou, ako tomu bolo pri nástupe menopauzy. [13, 26, 29]

Do roku 2002 bola HRT považovaná za prvú líniu terapie a prevencie postmenopauzálnnej osteoporózy. Analýzy *Iniciatívy pre zdravie žien* (Women's Health Initiative; WHI) však naznačujú, že dlhodobé riziká hormonálnej substitučnej liečby prevažujú nad jej prínosmi. V tejto štúdii, ktorej sa zúčastnilo viac ako 16 000 postmenopauzálnych žien vo veku 50 až 79 rokov, bol podávaný *estrogén* spoločne s *medroxyprogesteronacetátom*. Táto liečba bola spájaná s 30% zvýšením rizika koronárnych srdcových chorôb a rakoviny ženských orgánov, a so 40% zvýšením cievnej mozgovej príhody. [29, 65, 66, 67]

Prístup k hormonálnej substitučnej terapii sa neodporúča u žien ktoré majú viac ako 10 rokov od nástupu menopauzy, práve kvôli obavám vyplývajúcim zo štúdií WHI. Avšak u mladších žien s nedostatočnou produkciou hormónov vaječníkmi, či u žien s nástupom predčasnej menopauzy sa predpokladá, že prínos HRT prevažuje nad jej rizikami a predstavuje účinnú variantu v prevencii aj terapii osteoporózy. Rovnako nasadenie HRT krátko po nástupe menopauzy nie je spájané so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom. Zatiaľ však neexistuje žiadna placebom kontrolovaná štúdia, ktorá by bola schopná preukázať dlhodobý vplyv a bezpečnosť takéhoto postupu. [17, 26, 29, 68]

Hormonálna substitučná liečba nie je v súčasnosti bežne indikovaná k prevencii ani terapii osteoporózy. Usmernenia odporúčajú používať HRT k zvládaniu klimakterického syndrómu u žien vo veku 50 až 55 rokov a u žien s vysokým rizikom zlomenín, u ktorých nie je tolerovaná liečba inými prípravkami. [47, 60, 61]

6.1.2 SELEKTÍVNE MODULÁTORY ESTROGÉNOVÝCH RECEPTOROV (SERMs)

V poslednom desaťročí boli selektívne modulátory estrogénových receptorov (selective estrogen receptor modulators; SERMs) intenzívne študované ako predmet veľkého vedeckého záujmu. Je to z dôvodu ich schopnosti udržania prospešných účinkov estrogénov, pričom nežiadúce vedľajšie účinky vyvolávané estrogénmi pôsobiace na prsia, maternicu a kardiovaskulárny systém žien, sú v prípade selektívnych modulátorov estrogénových receptorov zväčša eliminované. [69, 70]

SERMs sú syntetické nesteroidné látky, ktoré poskytujú tkanivovo špecifické agonistické alebo antagonistické účinky na receptory pre estrogén. Zjednodušene povedané, v niektorých tkanivách sa SERMs správajú ako estrogén = majú agonistické účinky na estrogénový receptor, na ktorý sa viažu a vyvolávajú bunecnú odpoveď analogickú estrogénu. Naopak v iných tkanivách, prevažne tých na ktoré má estrogén nepriaznivé účinky, sa SERMs na estrogénový receptor síce naviažu, ale nespúšťajú odpoveď. Naopak svojou prítomnosťou bránia aktivácii daného receptoru aj v prítomnosti estrogénu = ide o antagonistické účinky. [61, 71]

Väčšina selektívnych modulátorov estrogénových receptorov vykazuje agonistické účinky na metabolizmus kostí a lipidov. Naopak, antagonistickými účinkami ovplyvňujú estrogénové receptory nachádzajúce sa v prsnom tkanive a urogenitálnom trakte, vrátane endométrie maternice. Farmakologickým cieľom pri vývoji SERMs bolo vyvolať špecificky pozitívne účinky na určité cieľové tkanivá, ako sú v prípade osteoporózy kosti, s neutrálnymi alebo antagonistickými účinkami na iné tkanivá, konkrétne prsné tkanivo a endométrie. V posledných dvoch spomínaných môže totiž dlhodobá stimulácia estrogénových receptorov v priebehu hormonálnej substitučnej liečby vyvolať závažné negatívne účinky. [26, 47, 69, 71]

Prvý SERM ktorý našiel uplatnenie v klinickej praxi má názov *tamoxifén*. Využívaný bol primárne jeho antagonizmus k estrogénovým receptorom prsného tkaniva k liečbe rakoviny prsníka. Dlhodobé používanie *tamoxifénu* bolo však spájané so zvýšeným výskytom rakoviny maternice, čo viedlo k pátraniu po selektívnych modulátoroch s inými farmakologickými profilmi. Boli vyvinuté nové SERMs, *raloxifén*, *bazedoxifén*, *lasofoxifén* a *arzoxifén*, ktoré majú rovnako pozitívny efekt na prsné tkanivo. [69, 70]

Pre osteoporózu majú SERMs vo všeobecnosti najväčší význam vďaka poskytnutiu ochrany proti úbytku kostnej hmoty spojenej s menopauzou, hoci s menej výraznými účinkami na BMD v porovnaní so štandardnými dávkami estrogénu pri HRT. Pre osteoporózu najvýznamnejším selektívnym modulátorom

estrogénových receptorov je *raloxifén*. Je to momentálne jediný zo široko dostupných SERMs, využívaný k prevencii a liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy. Účinok *raloxifénu* na kostné tkanivo spočíva v potlačení kostnej resorpcie pomocou stimulácie osteoblastov k sekrécii osteoprotegerínu, a rovnako pomocou redukcie tvorby cytokínov aktivujúcich osteoklasty. [29, 47, 60, 71]

Rôznymi štúdiami bol potvrdený priaznivý vplyv *raloxifénu* na zníženie rizika vzniku osteoporotických fraktúr stavcov, bez výrazného vplyvu na zlomeniny iných častí skeletu. U vysoko rizikových pacientiek je však predpokladaný dostačujúci účinok aj v prevencii nevertebrálnych fraktúr. [60, 72, 73]

Medzi najčastejšie nežiadúce účinky *raloxifénu* patria symptómy podobajúce sa klimakterickému syndrómu, ako napríklad návaly tepla či kŕče v nohách. Preto sa tento prípravok neodporúča podávať ženám na začiatku ich menopauzy a ženám už trpiacim klimakterickým syndrómom, pretože *raloxifén* môže jeho príznaky ešte viac prehĺbiť. Všeobecne sú všetky SERMs, rovnako ako HRT, spájané so zvýšeným rizikom tromboembolických príhod, preto nie je terapia *raloxifénom* odporúčaná pacientkam, ktoré prekonalí alebo sa u nich vyskytuje riziko vzniku žilnej trombózy. Medzi kontraindikácie tejto terapie sa radí aj pečenná a renálna insuficiencia, taktiež aj maternicové krvácanie nejasného pôvodu. SERMs by sa rovnako nemali podávať ženám v reprodukčnom veku, čiže pred menopauzou. [26, 60]

Indikácia *raloxifénu* k prevencii a liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy je prevažne u žien s vekovým rozpätím 60 až 70 rokov. Je považovaný za liek druhej voľby u osteoporotických pacientiek intolerantných na *bisfosfonáty*. Rovnako je liečba *raloxifénom* vhodná u žien vystavených zvýšenému riziku rakoviny prsníka či kardiovaskulárnemu riziku, vďaka jeho pozitívnym extraskeletálnym účinkom na prsné tkanivo a hladiny cholesterolu. [60]

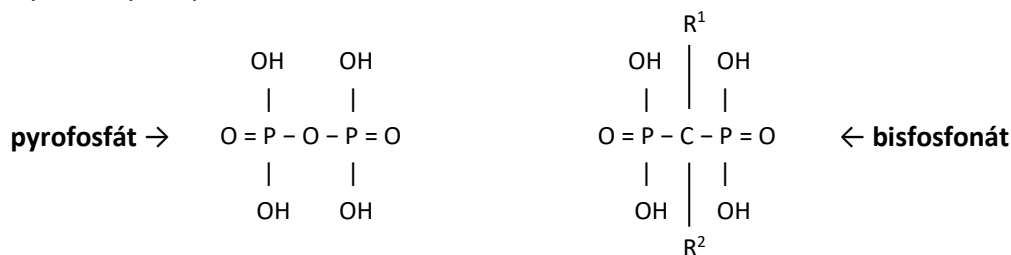
V súhrne je celkový pomer rizika a prínosu *raloxifénu* priaznivý, a tento liek je všeobecne schválený k prevencii a liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy. V Českej republike je však *raloxifén* dostupný len vo forme mimoriadneho dovozu. [26, 29]

6.1.3 BISFOSFONÁTY

Bisfosfonáty patria k najbežnejšie používanej farmakoterapii osteoporózy. Táto skupina liečiv predstavuje stabilné syntetické látky, svojou štruktúrou nápadne podobné endogénnym anorganickým pyrofosfátom, ktoré *in vitro* spôsobujú potlačenie hromadenia fosforečnanu vápenatého a tým pádom aj tvorby hydroxyapatitu, ale rovnako bránia aj v rozpustení už vzniknutého kryštalického hydroxyapatitu. [9, 69]

Štruktúra *bisfosfonátov* sa od *pyrofosfátu* (inak nazývaného aj *difosfát*, či soľ alebo ester kyseliny difosforečnej – $H_4P_2O_7$) líši tým, že vo väzbe fosfor-kyslík-fosfor obsahujú namiesto kyslíku uhlík, na ktorý sú viazané ďalšie dve funkčné skupiny. Tieto bočné reťazce, na obrázku č. 16 znázornené ako R^1 a R^2 , hrajú podstatnú rolu v mechanizme účinku jednotlivých liečiv spadajúcich do skupiny *bisfosfonátov*.

Stabilitu týchto zlúčenín zaisťuje takzvaná bisfosfonátová väzba fosfor-uhlík-fosfor, vďaka ktorej nie sú molekuly liečiva v organizme metabolizované, ani hydrolyticky či enzymaticky štiepené. [29, 47]



Obrázok č. 16: Chemická štruktúra bisfosfonátov v porovnaní s pyrofosfátom [15]

Podobne ako spomínaný *pyrofosfát*, aj *bisfosfonáty* preukazujú vysokú afinitu ku kryštálkom hydroxyapatitu nachádzajúcimi sa v mineralizovanom kostnom tkanive, čo je základným princípom v možnosti ich klinického využitia. *Bisfosfonáty* sú schopné selektívnej fixácie na kostný povrch, a to prevažne v miestach so zvýšenou mierou kostnej remodelácie. Tam spôsobujú zvýšenie apoptózy a zníženie produkcie a aktivity osteoklastov. *Bisfosfonáty* týmto spôsobom dokážu znížiť kostný obrat a zvýšiť kostnú densitu. Konkrétny mechanizmus účinku závisí od chemickej štruktúry daného liečivého preparátu. [29, 60, 61, 70]

V súčasnej dobe existujú dve triedy *bisfosfonátov*. Tie, ktoré v postrannom reťazci neobsahujú dusík a tie, ktoré dusík naopak obsahujú. Rozdiel v prítomnosti či neprítomnosti jediného prvku má na svedomí spomínané rozdiely v mechanizme pôsobenia liečiv týchto dvoch skupín. Spoločnou charakteristikou *bisfosfonátov* je ich schopnosť pevného naviazania na hydroxyapatit, odkiaľ sa počas procesu remodelácie kostného tkaniva dostávajú do vnútra osteoklastov – resorbujúcich buniek. Medzi nedusíkaté *bisfosfonáty* sa radí *etidronát*, *klodronát* a *tiludronát*. Tieto sú v osteoklastoch metabolizované na zlúčeniny, ktoré sa viažu do molekuly adenosíntrifosfátu (ATP) namiesto pyrofosfátu, čím vznikajú nefunkčné molekuly. ATP je hlavnou súčasťou energetického metabolizmu bunky. Bez prítomnej energie osteoklast nedokáže vykonávať žiadnu zo svojich funkcií, a preto podstupuje programovanú bunkovú smrť – apoptózu. Medzi dusíkaté *bisfosfonáty*, inak nazývané aj *aminobisfosfonáty*, patrí *neridronát*, *pamidronát*, *olpadronát*, *alendronát*, *ibandronát*, *risedronát* a *zoledronát*. Na kostný metabolizmus pôsobia prostredníctvom naviazania sa a následnej inhibície farnesylpyrofosfátsyntázy, kľúčového enzýmu syntézy cholesterolu a regulačných proteínov, ktoré sprostredkovávajú aktivitu osteoklastov. [29, 60, 69, 70]

K liečbe osteoporózy sú v Európskej únii registrované a využívané práve *abinobisfosfonáty*, konkrétne *alendronát*, *risedronát*, *ibandronát* a *zoledronát*. [29]

Účinnosť dusíkatých *bisfosfonátov* do značnej miery závisí od intenzity inhibície spomínaného enzýmu, farnesylpyrofosfátsyntázy, ktorá sa navyšuje v postupnosti *alendronát* < *ibandronát* < *risedronát* < *zoledronát*. Po terapeutickej aplikácii *bisfosfonátov* nie sú tieto látky štiepené ani metabolizované. Približne polovica

molekúl ktorá sa dostala do krvného obehu, je vďaka jej afinite ku kostnému minerálu udržiavaná v kosti. Zbytok liečiva sa z organizmu vylučuje močom v nezmenenej podobe. Účinok jednotlivých *aminobisfosfonátov* preto taktiež závisí aj na sile väzby, ktorou sú schopné viazať sa na hydroxyapatit. Táto afinita stúpa v rade *ibandronát* < *zoledronát* < *risedronát* < *alendronát*. [26, 47, 60, 70]

Schopnosť liečiva naviazať sa na hydroxyapatit umožňuje *bisfosfonátom* poskytovať účinok na kostnú remodeláciu aj niekoľko rokov po vysadení liečby. Tento účinok samozrejme závisí na sile vzniknutej väzby. *Národná nadácia pre osteoporózu* (The National Osteoporosis Foundation; NOF) preto odporúča komplexné prehodnotenie rizík pacienta k vzniku osteoporotických fraktúr, vrátane merania kostnej minerálovej hustoty, po prvých troch až piatich rokoch liečby *bisfosfonátmi*. Pacienti s vysokým rizikom by mali pokračovať v liečbe, zatiaľ čo u pacientov s miernym rizikom zlomenín je odporúčané *bisfosfonáty* vysadiť. [28, 60]

Všetky *bisfosfonáty* využívané sa k liečbe osteoporózy majú významný účinok na inhibíciu resorpcie kosti. Placebom kontrolované klinické štúdie jednotlivých liečiv preukazujú ich účinnosť v ochrane proti zlomeninám. Sú schopné znížiť výskyt zlomenín stavcov, bedra, rovnako ako nevertebrálnych fraktúr. [47, 74, 75, 76, 77]

Existujú dve rôzne liekové formy *aminobisfosfonátov* využívaných v terapii osteoporózy. *Risedronát* a *alendronát* sú dostupné len vo forme tabliet k perorálnemu užitiu, *zoledronát* iba vo forme intravenózneho roztoku. *Ibandronát* je naopak dostupný v oboch týchto liekových formách. Presnejšie dávky jednotlivých podávaných liečiv, rovnako ako aj časové odstupy medzi jednotlivými aplikáciami sú zhrnuté spoločne s ostatnými antiosteoporotickými skupinami liečiv v tabuľke č. 3. [26]

Perorálne tablety *risedronátu* a *alendronátu* musia byť podávané nalačno po celonočnom pôste, najmenej 30 minút pred konzumáciou akéhokoľvek jedla či nápoja iného ako čistá voda, rovnako ako pred požitím iných liekov a výživových doplnkov. Tablety sa majú prehltnúť vcelku a zapíť pohárom čistej vody, nie minerálnej, o objeme približne 200 ml. Počas podávania tablety a v nasledujúcom tridsaťminútovom intervale, by pacient nemal ležať ale sedieť alebo stáť vo vzpriamenej polohe. Pri *ibandronáte* platia rovnaké zásady, ale časový odstup je predĺžený na 60 minút. Tieto striktné opatrenia sú odporúčané kvôli špatnej absorpcii *bisfosfonátov* z gastrointestinálneho traktu. Biologická dostupnosť tejto skupiny liečiv po perorálnom podaní je približne len 1 %. Vstrebávanie je ovplyvnené interakciou s vápnikom, železom, jedlom, kávou, čajom či pomarančovým džúsom, rovnako ako aj nízkou afinitou liečiva k lipidom uľahčujúcim prechod črevnou stenou. Pre intravenózne podávané *bisfosfonáty* nie je potrebné dodržiavanie špeciálnych opatrení, pretože účinná látka je aplikovaná priamo do krvného riečiska. Jediným odporúčaním je zabezpečenie dostatočnej hydratácia pacienta pred a po aplikácii. *Zoledronát* je podávaný infúziou trvajúcou najmenej 15 minút. Injekčná aplikácia *ibandronátu* trvá 15 až 30 sekúnd. [9, 28, 29, 60]

Medzi vedľajšie účinky perorálne podávaných *bisfosfonátov* sa radia mierne gastrointestinálne problémy, ako sú ťažkosti s prehĺtaním či ojedinelý výskyt zápalu žalúdka a pažeráka. Prítomnosť týchto komplikácií sa dá minimalizovať dodržiavaním vyššie spomínaných odporúčaní, a to podávanie lieku nalačno, zapitie dostatočným množstvom čistej vody a zotrvanie vo vzpriamenej polohe. Intravenózne podanie *bisfosfonátov* je spájané s príznakmi podobnými chrípke (horúčka, bolesť kostí a kĺbov), trvajúcimi jeden až tri dni po aplikácii. Vo väčšine sa však tieto symptómy objavujú iba po prvej aplikácii, odznievajú do niekoľkých hodín či dní, prípadne sú dobre zvládnuteľné podaním *paracetamolu*. Medzi vzácnejšie vedľajšie účinky *aminobisfosfonátov* patrí osteonekróza čeluste a atypické zlomeniny kosti stehennej, ktoré sa však vyskytujú u terapie trvajúcej viac ako 5 rokov, prípadne pri liečbe vysokými dávkami *bisfosfonátov* u pacientov s rakovinou. [28, 29, 61, 78]

Kontraindikácia využitia *bisfosfonátov* v liečbe osteoporózy je u tehotných či kojacich žien, pri hypokalcémii a u pacientov s poškodeniami obličiek s kreatinínovou clearance pod 30 ml/min. Perorálne preparáty by nemali byť podávané osobám s ochoreniami hornej časti tráviaceho traktu, kvôli riziku vzniku závažnejších nežiadúcich účinkov. [17, 26, 28, 61]

6.1.4 DENOSUMAB

Antiresorpčné liečivo *denosumab* bolo prvou schválenou biologickou terapiou v liečbe osteoporózy. Je to plne ľudská monoklonálna protilátka triedy IgG2, ktorá sa s vysokou špecifickosťou a afinitou viaže na ligand pre receptorový aktivátor nukleárneho faktoru kappa B – RANKL. Ten je po naviazaní *denosumabu* inhibovaný, a tak nedokáže sprostredkovať medzibunkovú komunikáciu medzi osteoblastmi (exprimujúcimi RANKL) a prekursorami osteoklastov (s receptorom RANK), potrebnú k diferenciácii, proliferácii a funkcii osteoklastov. Osteoprotegerin (OPG) syntetizovaný osteoblastmi je fyziologickým antagonistom RANKL a sprostredkováva analogickú cestu inhibície interakcie RANK/RANKL, ako bola popísaná. Nerovnováha medzi RANKL a OPG je spájaná s osteoporózou. Antiosteoporotické liečivo *denosumab* napodobňuje mechanizmus účinku osteoprotegerinu, čím navodzuje potlačenie nadmernej resorpcie kosti osteoklastmi. [26, 60, 62, 64, 69]

Hodnoteniu účinnosti *denosumabu*, ako liečiva schopného znížiť výskyt osteoporotických fraktúr, sa venovalo niekoľko štúdií, z ktorých najväčšia nesie názov FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months). V tejto štúdii bola potvrdená znížená prevalencia fraktúr stavcov, bedra aj nevertebrálnych zlomenín. Primárne bola táto placebom kontrolovaná štúdia koncipovaná na tri roky, avšak po tomto období bola predĺžená na desať rokov. V nadväzujúcich siedmich rokoch pacienti liečení *denosumabom* pokračovali v tejto liečbe, pričom kontrolnej skupine pacientov bolo placebo nahradené *denosumabom*. Zistilo sa, že kontinuálna desaťročná liečba udržiava riziko vzniku fraktúr na stabilnej úrovni. Pacienti, ktorým bolo prvé tri roky podávané placebo a ďalších 7 *denosumab*, vykazovali významný pokles vo výskyte fraktúr medzi tretím

a štvrtým rokom štúdie, čiže v čase, kedy bolo placebo vymenené za účinnú látku. Tým pádom sa potvrdil priaznivý efekt *denosumabu* pri liečbe osteoporózy. [79, 80]

Denosumab je liečivo podávané injekčne do podkožia, v časových intervaloch s odstupom šiestich mesiacov. Nástup účinku zníženia kostnej remodelácie a nárast BMD je veľmi rýchly, dokonca rýchlejší ako tomu je u *bisfosfonátov*. Markery kostnej resorpcie klesnú v prvých dvanástich hodinách od podania *denosumabu* až o 80 % pod základnú úroveň týchto markerov, stanovených pred zahájením liečby. Pokles je stále prítomný počas doby medzi jednotlivými dávkami. Účinok však pretrváva iba v priebehu aktívneho podávania terapeutických dávok, pretože sa na rozdiel od *bisfosfonátov* nezačleňuje do štruktúry kosti. Ukončenie liečby *denosumabom* preto vedie k náhlemu nárastu kostnej remodelácie a poklesu hodnoty BMD, rovnako ako k zvýšeniu hodnôt markerov kostnej remodelácie nad základnú úroveň. Preto sa po ukončení terapie odporúča pokračovať v liečbe iným antiosteoporotikom. [26, 49, 61, 64, 81, 82]

Znížený kostný obrat vyvolaný *denosumabom* rovnako znižuje hladiny vápnika v sére, čo niekedy môže viesť až ku hypokalcémii. Preto je odporúčané počas liečby suplementovať pacienta primeraným množstvom vápnika a vitamínu D či už v strave, alebo potravinovými doplnkami. Nežiadúce účinky spojené s liečbou *denosumabom* môžu zahŕňať kožné problémy ako sú ekzémy, infekcie či alergické kožné reakcie vrátane dermatitíd a vyrážok. Zo závažných nežiadúcich účinkov bol pozorovaný výskyt osteonekrózy čeľuste a atypickej zlomeniny kosti stehennej, avšak len veľmi zriedkavo. *Denosumab* je preto považovaný za relatívne bezpečné liečivo, bez často sa vyskytujúcich vedľajších účinkov. [28, 64, 80]

Liečba osteoporózy *denosumabom* je indikovaná u postmenopauzálnych žien a mužov s preukázateľnou netoleranciou, či kontraindikáciami terapie inými antiosteoporotickými liekmi. *Denosumab* je taktiež využívaný k zníženiu rizika zlomenín u žien s rakovinou prsníka liečených inhibítormi aromatáz, rovnako ako u mužov s rakovinou prostaty liečených androgénovou depriváčnou terapiou. V týchto špeciálnych prípadoch je snaha zamedziť vzniku kostných metastáz či úbytku kostnej hmoty, ako dôsledok terapie liekmi potlačujúcimi funkciu gonád. [47, 60, 70]

6.1.5 TERIPARATID

Medzi antiosteoporotické liečivá, ktoré majú anabolické účinky a dokážu podporiť kostnú novotvorbu, patrí *teriparatid* – rekombinantná frakcia humánneho parathormónu a *abaloparatid*, ktorý je syntetickým analógom peptidu príbuzného parathormónu (parathormone related peptid; PTHrP). V súčasnej dobe je v Európskej únii pre liečbu osteoporózy registrované len jedno z týchto liečiv, a to *teriparatid*. Európska lieková agentúra (European Medicines Agency; EMA) vydala v roku 2019 negatívne stanovisko k využitiu *abaloparatidu* pre liečbu osteoporózy. Tento postoj bol odôvodnený tým, že štúdie tohto liečiva neboli dostatočne

spoľahlivé a neboli v súlade so správnou klinickou praxou, rovnako taktiež nepreukázali prínos lieku v prevencii nevertebrálnych fraktúr. Boli vznesené bezpečnostné obavy z používania *abaloparatidu*, vzhľadom k jeho účinkom na kardiovaskulárny systém, ako sú palpitácie či zvýšená srdcová frekvencia. Keďže sa väčšina osteoporotických pacientov nachádza v pokročilom veku so zvýšeným výskytom srdcových problémov, podľa Výboru pre lieky na humánne použitie (Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP) preto výhody *abaloparatidu* nedokážu prevýšiť možné riziká, v čoho dôsledku nebolo povolené toto liečivo používať v európskych krajinách. V USA je však *abaloparatid* schválený a využívaný k liečbe osteoporózy. [17, 83]

Teriparatid je aktívnym, rekombinantne získaným fragmentom aminoterminálnej časti ľudského parathormónu (PTH). Pozostáva zo sekvencie 34 aminokyselín, ktorá je v molekule hormónu PTH zodpovedná za jeho biologické účinky. Medzi PTH a *teriparatidom* existujú však zásadné rozdiely. Nepretržitá endogénna produkcia, spôsobená primárnou alebo sekundárnou hyperparatyreózou, či exogénne podávanie parathormónu, môžu mať kvôli jeho mobilizačným účinkom na vápnik kostného tkaniva nepriaznivé katabolické účinky na kostnú štruktúru. Prerušované podávanie *teriparatidu* však vedie k zvýšeniu aktivity a počtu osteoblastov, čo podmieňuje kostnú novotvorbu. Táto stimulácia nastáva v miestach resorpčných dutín kde už prebieha kostná remodelácia, rovnako ako aj na kludových povrchoch kosti. Kvôli spätosti kostnej novotvorby a resorpcie pôsobí *teriparatid* na kostnú remodeláciu ako celok. Avšak po dobu mesiacov až roku terapie sú účinky na osteoblasty, a tým pádom kostnú novotvorbu, oveľa výraznejšie, než tomu je u osteoresorpcie. Túto skutočnosť podporujú rýchlo sa zvyšujúce hladiny markeru kostnej novotvorby PINP v prvých šiestich mesiacoch terapie *teriparatidom*, zatiaľ čo NTx ako marker kostnej resorpcie vykazuje miernejší a oneskorený vzostup hodnôt. [26, 29, 47, 60]

Ukázalo sa, že liečba *teriparatidom* je spojená s významným znížením rizika vzniku fraktúr stavcov, rovnako ako aj nonvertebrálnych fraktúr, v porovnaní s placebom. Tento efekt je veľmi výrazný a nastupuje oveľa rýchlejšie, než u antiresorpčnej terapie. Neexistujú však žiadne štúdie o vplyve tohto liečiva na fraktúry bedra či celej proximálnej časti femuru. Terapia *teriparatidom* má taktiež priaznivé účinky na histomorfometriu kosti. Bol preukázaný zvýšený objem hubovitého kostného tkaniva, rovnako ako nárast v konektivite a hrúbke jednotlivých kostných trámecov. Na kompaktné kostné tkanivo pôsobí *teriparatid* taktiež, a to primárne posilnením jeho hrúbky. [29, 60, 84, 85]

Liečba *teriparatidom* môže navodzovať menej závažné nežiadúce účinky, ako napríklad nevoľnosť, bolesť či motanie hlavy a kŕče dolných končatín. U pacientov s normálnymi hladinami sérového vápnika môžu byť po podaní *teriparatidu* tieto koncentrácie prechodne zvýšené, avšak takto navodená hyperkalcémia býva zvyčajne asymptomatická. [28, 29, 61]

Kontraindikáciu pre liečbu *teriparatidom* predstavuje výskyt hyperkalcémie, ktorá by sa touto terapiou mohla závažne prehĺbiť. Taktiež by tento liek nemal byť podávaný pacientom s Pagetovou chorobou, hyperparatyreózou, či u osôb s malignitami a kostnými metastázami. Terapiu *teriparatidom* by sa mali vyhýbať aj pacienti, ktorí podstúpili rádioterapiu kostí. [17, 29, 61]

Kvôli vysokým nákladom spojeným s terapiou *teriparatidom* je jeho používanie vyčlenené pre špecifické skupiny osteoporotických pacientov, pričom terapia musí byť schválená indikačnou komisiou. Medzi pacientov, ktorým je umožnená liečba *teriparatidom*, spadajú osoby s veľmi ťažkou a závažnou formou osteoporózy s vysokým rizikom vzniku zlomenín, ktorí buď netolerujú antiresorpčnú liečbu, alebo táto terapia u nich zlyhala. Ďalej je *teriparatid* využívaný u pacientov, u ktorých vznik osteoporózy zapríčinila dlhodobá liečba systémovými glukokortikoidmi. [26, 47, 60]

Terapia *teriparatidom* pozostáva z injekčného roztoku naplneného do aplikačného pera, podávaného subkutánne do miest na bruchu či stehne. Jedna dávka odpovedá 20 µg účinnej látky, ktorá sa podáva každodenne po dobu maximálne 24 mesiacov. Táto dĺžka terapie bola stanovená z dôvodu vzniku teoreticky zvýšeného rizika osteosarkómu, po dlhšom podávaní liečiva. Na Slovensku a v Českej republike je doba terapie určená na 18 mesiacov. V priebehu života by táto terapia nemala byť podávaná opakovane. Po ukončení liečby *teriparatidom* dochádza k rýchlemu úbytku kostnej hmoty, preto je nevyhnutné pokračovať v terapii osteoporózy pomocou antiresorpčných látok ako sú *bisfosfonáty* či *denosumab*, ktoré dokážu zachovať kostnú minerálovú hustotu. [28, 47, 60, 86]

6.1.6 STRONCIUM-RANELÁT

Stroncium-ranelát patrí medzi nové terapeutické prístupy v liečbe osteoporózy, ktoré ovplyvňujú obe zložky kostnej remodelácie, novotvorbu aj resorpciu. Toto liečivo je v súčasnosti jediným klinicky využívaným liekom, ktorý súčasne poskytuje zníženie kostnej resorpcie a stimuláciu tvorby kostného tkaniva. Po chemickej stránke sa *stroncium-ranelát* skladá z organickej molekuly kyseliny ranelovej a dvoch atómov stabilného, nerádioaktívneho stroncia. Terapeutický účinok majú práve tieto dva iontovo viazané dvojmocné katióny stroncia, pričom soľ kyseliny ranelovej pôsobí ako nosič iontov a zabezpečuje biologickú dostupnosť liečiva. Stroncium spôsobuje zvýšenú produkciu osteoblastov a zvýšenú apoptózu osteoklastov, spoločne so zníženou diferenciáciou osteoklastov. Vďaka tomu sa *stroncium-ranelát* radí medzi liečivá s duálnym efektom. Ionty stroncia sa v priebehu terapie adsorbujú na minerálny povrch kostného tkaniva v miestach novovytvorenej kosti, ktorá bola mineralizovaná v čase terapie *stroncium-ranelátom*. Stroncium v kostnej štruktúre zastupuje vápnik v pomere jeden atóm stroncia na desať atómov vápnika. To spôsobuje umelé zvýšenie kostnej minerálovej hustoty. [26, 47, 60, 87, 88, 89, 90]

Niekoľko randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdií sa zaoberalo účinnosťou *stroncium-ranelátu* v terapii osteoporózy. Z týchto štúdií vyšlo

najavo, že efektívna dávka dvoch gramov podávaná každý deň, pôsobí priaznivo v prevencii vzniku osteoporotických fraktúr. Toto liečivo je schopné významne zvýšiť kostnú minerálnu hustotu v bedrovej časti chrbtice a v oblasti krčku kosti stehennej, čo spôsobuje nižší výskyt fraktúr stavcov a bedra. Odolnosť kosti voči fraktúram však nezávisí len na BMD kosti, ale aj na trojrozmernej mikroštruktúre kosti. Štúdia zaoberajúca sa práve týmto aspektom zistila, že v porovnaní s placebom má *stroncium-ranelát* významný vplyv na trojdimenzionálnu mikroštruktúru. Tento vplyv bol najviac zaznamenaný v náraste počtu a hrúbky kostných trámecov hubovitej kosti. [91, 92, 93, 94]

Liečba *stroncium-ranelátom* je celkovo dobre tolerovaná. Najčastejšie môže viesť k nevoľnosti, bolestiam hlavy, ekzému, dermatitíde a gastrointestinálnym ťažkostiam spojeným s hnačkou, avšak tieto nežiadúce účinky pretrvávajú predovšetkým v prvých troch mesiacoch terapie. *Stroncium-ranelát* je taktiež spájaný s miernym zvýšením tromboembolického rizika, a tým pádom aj rizika infarktu myokardu či cievnej mozgovej príhody, hlavne u starších pacientov. Z týchto dôvodov je *stroncium-ranelát* v súčasnosti obmedzovaný a neodporúčaný pre použitie u pacientov s ischemickou chorobou srdca, ochorením periférnych tepien, tromboembolickou chorobou či neliečenou hypertenziou. [26, 47, 91, 95]

Lieková forma *stroncium-ranelátu* predstavuje prášok pre prípravu roztoku vo vode, podávaného perorálne. Keďže vápnik obsiahnutý v mliečnych výrobkoch spôsobuje zníženie gastrointestinálnej absorpcie *stroncium-ranelátu*, je odporúčané nekombinovať takúto potravu s podávaním liečiva. Liečivý prípravok je ideálne podávať pred spaním, prípadne s minimálne dvojhodinovým odstupom po konzumácii jedla. Nevhodné je taktiež jeho podávanie počas antibiotickej liečby *tetracyklínmi* či *chinolónmi*, pretože stroncium dokáže s týmito látkami vytvárať komplexy, ktoré sa z gastrointestinálneho traktu ťažko vstrebávajú. [60]

Využitie terapie *stroncium-ranelátom* je indikované pacientom so závažnou osteoporózou s pridruženou osteoporotickou fraktúrou. Taktiež je možné toto liečivo využiť pri liečbe pacientov s intoleranciou, kontraindikáciami či významnými nežiadúcimi účinkami inej antiosteoporotickej terapie. [47, 61]

6.1.7 POKROKY VO FARMAKOTERAPII

Hlavným cieľom všetkých liečebných postupov osteoporózy je obmedzenie vzniku zlomenín a zvýšenie pevnosti kostí, ktoré sa odráža v hodnote kostnej minerálovej hustoty (BMD). Najväčším obmedzením je však stále fakt, že resorpcia a novotvorba kosti zostávajú v procese remodelácie veľmi úzko spojené, čo nie je pre terapiu osteoporózy ideálne. Nové poznatky z počiatku 21. storočia v oblasti osteológie, zamerané predovšetkým na kostné bunky a ich signálne dráhy, vedú však k možnosti rozpoznania nových potenciálnych cieľov pre terapiu. [96, 97, 98]

6.1.7.1 ROMOSUZUMAB

Romosozumab je názov ľudskej monoklonálnej protilátky proti sklerostínu, s potenciálom využitia v terapii osteoporózy. Sklerostín je proteín produkovaný osteocytmi, pôsobiaci v jednej zo signálnych dráh regulačnej cesty pre osteoblastickú kostnú novotvorbu. Prítomnosť sklerostínu bráni osteoformácii tým, že sa jeho naviazaním na receptory osteoblastov znižuje ich diferenciácia, funkčnosť a životnosť. Naopak v neprítomnosti sklerostínu môžu osteoblasty vykonávať svoju funkciu. Sklerostín taktiež zasahuje do signalizačnej cesty RANK/RANKL, pričom podporuje tvorbu osteoklastov zodpovedných za osteoresorpciu. Klinická štúdia pacientov s geneticky podmienenou nedostatočnosťou sklerostínu zistila, že u nich prevažuje zvýšená kostná hustota a rovnako sú ich kosti odolnejšie voči vzniku fraktúr. U osteoporotických pacientov je fyziologicky možné potlačiť sekréciu sklerostínu pomocou mechanickej záťaže vyvíjanej na kosť, inak povedané cvičením. Farmakologicky je tento účinok možné dosiahnuť pomocou protilátky namierenej proti sklerostínu, čím sa dá cielene podmieniť osteoformácia a potlačiť resorpciu. [96, 99, 100, 101]

Účinok *romosozumabu* na kosť bol skúmaný a porovnávaný s klinicky využívanými antiosteoporotickými liečivami – *alendronátom* a *teriparatidom*, v randomizovanej štúdii kontrolovanej placebom. Počas jedného roku podávania *romosozumabu* každý mesiac do podkožia, bol zistený jeho priaznivý vplyv na hodnotu kostnej minerálovej hustoty. Nárast BMD bol významne preukázateľný v oblasti bedra, krčku kosti stehennej a rovnako aj v oblasti bedrovej časti chrbtice. Už po šiestich mesiacoch štúdie boli hodnoty kostnej minerálovej hustoty zvýšené najviac v skupine pacientov, ktorým bol podávaný práve *romosozumab*. V štúdii boli taktiež skúmané vplyvy *romosozumabu* na hladiny markerov kostnej remodelácie, ako indikátorov jeho vplyvu na osteoformáciu a resorpciu. Marker kostnej resorpcie CTx zaznamenal najväčší pokles v prvom týždni podávania *romosozumabu*. V priebehu prvých troch mesiacov hladina CTx stúpala až na východiskové hodnoty, pričom medzi tretím a dvanástym mesiacom znova klesala. PINP ako marker kostnej formácie zaznamenal rýchly nárast v hladinách v počiatku terapie, s píkom približne v prvom mesiaci. Po dosiahnutí týchto hladín, množstvo PINP klesalo až na východiskové hodnoty aj napriek pokračujúcemu podávaniu *romosozumabu*. S týchto pozorovaní bol vyvodený záver, že účinky *romosozumabu* na kostnú remodeláciu vedú k rýchlemu, významnému, avšak prechodnému zvýšeniu osteoformácie, rovnako ako k miernemu ale trvalejšiemu poklesu osteoresorpcie. Dôvod prechodného charakteru účinku *romosozumabu* však nie je jasný. [102, 103, 104]

Medzi nežiadúce účinky objavujúce sa pri podávaní *romosozumabu* patrí zvýšená frekvencia miernych kožných reakcií v mieste vpichu liečiva. Pri porovnávaní nežiadúcich účinkov, vzniknutých medzi skupinami liečenými *alendronátom* a *romosozumabom*, bola zistená zvýšená prítomnosť rizika kardiovaskulárnych

príhod práve u pacientov, ktorým bol podávaný *romosozumab*. Po prehodnotení výsledkov však tieto rozdiely neboli štatisticky významné. [102, 105, 106, 107, 108]

Romosozumab bol v Európskej únii len nedávno schválený k liečbe osteoporotických pacientov s vysokým rizikom vzniku zlomenín. Európska lieková agentúra (EMA) schválila toto liečivo koncom roku 2019, hodnotiaci správ týkajúca sa *romosozumabu* bola vydaná koncom februára 2020. Je preto len otázkou času, kedy bude tento liek dostupný a široko využívaný k liečbe osteoporózy v Českej a Slovenskej republike. [109]

6.1.7.2 ODANACATIB

Inhibitor katepsínu-K, *odanacatib*, je jednou z potenciálnych terapeutických látok pre liečbu osteoporózy. Katepsín-K je proteolytickým enzýmom syntetizovaným osteoklastmi, ktorý zohráva úlohu predovšetkým v štiepení kolagénu typu I v priebehu kostnej resorpcie. Výsledkom jeho štiepenia je vznik terminálnych telopeptidov CTx a NTx, ktoré slúžia ako stanoviteľné markery osteoresorpcie. Dôležitosť tohto enzýmu pri degradácii kostného tkaniva z neho robí vhodný farmakologický cieľ k liečeniu osteoporózy. *Odanacatib* je reverzibilným inhibítorom katepsínu-K. Toto potenciálne liečivo interferuje len s aktivitou osteoklastov, nie s ich životnosťou. Vďaka tomuto mechanizmu sú preto osteoklasty schopné naďalej aktivovať osteoblasty, čo poskytuje *odanacatibu* potenciál v separácii kostnej resorpcie od novotvorby. [96, 97]

Odanacatib bol subjektom klinických štúdií, v ktorých sa potvrdil jeho účinok na potlačenie osteoresorpcie, vďaka detekcii znížených hodnôt markeru resorpcie CTx. Rôzne výsledky však boli pozorované v hladinách markerov osteoformácie. PINP zaznamenal v prvých šiestich mesiacoch zníženie o 40–50 % od počiatočných hodnôt. V niektorých štúdiách hladiny PINP zostali v týchto znížených hladinách po zvyšok trvania štúdie. V iných prípadoch však hodnota markeru kostnej formácie PINP postupne stúpala, až do východiskových hodnôt. V prevencii vzniku fraktúr obstál *odanacatib* úspešne, a to rovnako v miestach bedra a bedrovej časti chrbtice, tak aj u nonvertebrálnych zlomenín. Tiež bolo zaznamenané významné zvýšenie hodnôt BMD v oblastiach bedra a bedrovej časti chrbtice. [110, 111, 112, 113, 114]

Medzi nežiadúce účinky zistené v priebehu klinickej štúdie LOFT (the Long-Term Odanacatib Fracture Trial) patria infekcie dýchacích ciest, osteonekróza čeľuste, atypické zlomeniny femuru, fibrilácia predsiení srdca a závažné kardiovaskulárne príhody. Táto štúdia bola preto z ohľadom na nežiadúce účinky a nerovnováhu medzi prínosom a rizikom zastavená. [112]

Vplyv na kardiovaskulárny systém však hrá pri tomto potenciálnom liečive významnú rolu. Je preto potrebné o nežiadúcich účinkoch získať viacero relevantných informácií, pred uplatnením tejto zlúčeniny vo farmakoterapii osteoporózy.

6.2 NEFARMAKOLOGICKÉ MOŽNOSTI

Pre osoby s osteoporózou je k dosiahnutiu plnohodnotnej starostlivosti vyžadovaný globálny, multidisciplinárny a komplexný terapeutický prístup. Mimo farmakologickú liečbu je možné ovplyvniť kvalitu kostnej hmoty radou iných faktorov. Medzi tieto sa radí zdravá strava poskytujúca vyvážené živiny, vrátane vápnika, vitamínu D, vitamínu K a bielkovín, pravidelná fyzická aktivita, vyvarovanie sa fajčeniu a príjmu alkoholu. Všetky tieto zložky napomáhajú k udržaniu zdravia kostí a spomaleniu progresie osteoporózy. [115, 116]

6.2.1 FYZICKÁ AKTIVITA

Cvičenie a fyzicky aktívny životný štýl sú u pacientov trpiacich osteoporózou dôležitými faktormi nielen v preventívnych, ale aj terapeutických prístupoch. Diagnóza osteoporózy však môže bez adekvátneho vzdelania o chorobe viesť u niektorých osôb až ku kineziofóbii, ktorá je definovaná ako iracionálny strach z pohybu a fyzickej aktivity. Dôvodom takéhoto správania je presvedčenie o zvýšenej možnosti pádov a zranení súvisiacich s pohybom. Tento postoj je zásadnou príčinou poklesu fyzickej aktivity u osôb trpiacich osteoporózou. [117]

Správne zvolená pohybová aktivita však môže viesť k zníženiu rýchlosti úbytku kostnej hmoty, posilneniu myoskeletálneho aparátu, svalovej sily a celkovej stability tela, čím sa znižuje náchylnosť k pádom a z toho vyplývajúcich osteoporotických zlomenín. Pacienti trpiaci osteoporózou by sa preto nemali vyhýbať fyzickej aktivite a práve naopak, vyhľadávať ju. Je dobre známe, že aj krátke obdobia imobilizácie majú nepriaznivý vplyv na kostnú hmotu. Pohyb je považovaný za účinný prostriedok stimulácie osteoformácie kostí, pri ktorom sa aktivujú výkonné bunky kostnej novotvorby – osteoblasty. [54, 61, 118, 119]

Existuje veľa odborných článkov popisujúcich typy cvičení, ktoré sú odporúčané pre ľudí trpiacich osteoporózou. Vedci z neziskovej organizácie a výskumného centra *Mayo Clinic* rovnako ako aj *Medzinárodná Nadácia pre Osteoporózu* (International Osteoporosis Foundation; IOF) však zdôrazňujú, že neexistuje žiaden univerzálny predpis pre konkrétne cvičenie vyhovujúce všetkým. Pri výbere fyzickej aktivity by mal pacient zohľadniť svoje celkové zdravie, a taktiež sa poradiť so svojim lekárom o prípadných nutnostiach v limitácii niektorého druhu pohybu. [119, 120]

Medzi obecné typy fyzickej aktivity odporúčané pre ľudí s osteoporózou patrí silový tréning zameraný predovšetkým na cvičenie hornej časti chrbta, záťažové kardio cvičenia, cvičenia k podpore flexibility, stability a rovnováhy. [116, 119, 120]

Silový tréning zahŕňa použitie vlastnej telesnej hmotnosti alebo voľných nízko hmotnostných závaží či posilňovacích gúm. Sú využívané najmä k posilneniu svalov obklopujúcich chrbticu, ktoré sú dôležité pre držanie tela. Správna technika pri vykonávaní silového cvičenia je rozhodujúca v zabránení vzniku zranení, taktiež aj k najlepšej efektívnosti daného cvičenia. [116, 119, 120]

Závažové kardio cvičenia zahŕňajú pohyby, ktoré zrýchľujú dýchanie a zvyšujú srdcový tep, pričom telesná váha je plne podporovaná skeletálnym systémom. Príkladom je chôdza, tanec, jednoduchý aerobik, či stúpanie po schodoch. Spomínané typy cvičenia sú priamo zamerané na spomalenie straty kostnej hmoty v oblastiach kostí spodných končatín, bokov a dolnej časti chrbtice. Je však kľúčové, aby tieto aktivity neboli jediná vykonávaná fyzická aktivita, pretože rovnako dôležité je pracovať na sile, flexibilitu a rovnováhu organizmu. Aj napriek tomu, že plávanie a jazda na bicykli poskytujú mnoho výhod, ich miera záťaže na skelet nie je dostačujúca pre vznik pozitívneho efektu na spomalenie straty kostnej hmoty. Tieto aktivity však nie je nutné úplne vyradiť z cvičebného plánu, ale je ich potrebné doplniť inými aktivitami. [61, 120, 121]

Cvičenia k podpore flexibility, napomáhajúce udržaniu správnej svalovej funkcie, zahŕňajú predovšetkým precvičovanie kĺbov v celom ich rozsahu. Krúženie v oblasti kĺbov by malo prebiehať pomaly, jemne a bez prudkých pohybov. Oblasti ktorým by sa toto cvičenie malo vyhnúť sú úseky spôsobujúce ohyb v chrbtici alebo v páse. Najlepším časom pre vykonávanie cvičení k podpore flexibility je po zahriatí svalov, a to či už na konci iného cvičenia alebo po desaťminútovom zahrievaní. [120]

Cvičenia k podpore stability a rovnováhy sú obzvlášť dôležité a vhodné pre ľudí s osteoporózou, a to ako prevencia proti pádom. Jednoduché cvičenia, napríklad státie na jednej nohe, alebo cvičenia založené na pohybe, ako je Tai Chi, prispievajú k zlepšeniu balansu tela. Svaly sa učia pracovať v koordinácii, čo má za následok stabilnejšie držanie tela a zníženie pravdepodobnosti pádu. [119, 120, 122, 123]

Je však na mieste spomenúť, že ľudia s osteoporózou by sa mali jednoznačne vyvarovať niektorým typom fyzickej aktivity. Medzi tieto patria vysoko záťažové činnosti ako je skákanie, beh alebo jogging, ktoré môžu viesť k vzniku fraktúry na oslabených miestach kosti. Vo všeobecnosti, je potrebné vyvarovať sa trhavým a rýchlym pohybom. Rovnako je nutné nevykonávať cvičenia spôsobujúce predklon hornej časti tela alebo torziu v páse. Medzi tieto aktivity patrí predklon torza s dotknutím sa prstov nôh, niektoré jogové pozície, sady-ľahy, športy ako golf, tenis či bowling, alebo prosté zohnutie sa pre zdvihnutie objektu z podlahy. [119, 120]

Vedci sa už nejakú dobu zaoberajú otázkou, či je v liečbe osteoporózy účinnejšia kombinácia farmakologickej a pohybovej terapie, ako farmakologický liečebný postup samostatne. Väčšina v súčasnosti používaných liečiv, s výnimkou *teriparatidu*, spôsobuje spomalenie úbytku kostnej hmoty, ale nepodporuje anabolickú aktivitu. Vďaka preukázaniu priaznivého vplyvu mechanického zaťaženia na osteoformáciu bolo predpokladané, že kombinácia antiresorpčnej farmakoterapie a cvičenia môže mať aditívne priaznivý účinok na kosti. Metaanalýza siedmich randomizovaných kontrolovaných štúdií porovnávala samostatnú antiresorpčnú alebo hormonálnu terapiu a kombináciu tejto terapie s fyzickou aktivitou. Autori zistili že u pacientov, ktorí mimo farmakologickú terapiu praktizovali adekvátnu fyzickú aktivitu, sa výrazne zvýšila hodnota kostnej minerálovej hustoty (BMD) v bedrovej časti chrbtice oproti pacientom, ktorí fyzickú aktivitu nevykonávali. [63, 124]

6.2.2 NUTRIČNÝ PRÍSTUP

Výživa má kľúčovú úlohu pri udržiavaní celkového zdravia organizmu. Rovnako ako aj iné orgány, kosti musia byť zásobované živinami a energiou. Vyvážená strava poskytuje kosti potrebné mikro a makronutrienty, ktoré dodávajú telu stavebné kamene a energiu, nutné k priebehu osteoformácie. U pacientov s osteoporózou je zásadný primeraný denný-príjem bielkovín, vitamínu D a vápnika. [119, 125]

Deficit v príjme bielkovín, ktorý sprevádza pokles množstva aktívnej kostnej aj svalovej hmoty, sa často vyskytuje u staršej populácie. Príjem bielkovín je potrebný k zachovaniu funkcie pohybového aparátu a k zníženiu rizika komplikácií po osteoporotickej zlomenine. Primeraný príjem bielkovín, 1,0–1,2 g/kg telesnej váhy za deň, v spojení s fyzickou aktivitou zameranou na posilnenie svalov, znižuje riziko pádov a z toho vyplývajúcich vznikov fraktúr u osteoporotických pacientov. [54, 61]

Vitamín D hrá zásadnú úlohu pri udržiavaní funkcie a pevnosti kostí. Podieľa sa na absorpcii vápnika a fosforu, hlavných zložiek kosti, z gastrointestinálneho traktu. Primárnym zdrojom vitamínu D je jeho syntéza priamo v pokožke pod vplyvom slnečného žiarenia, pričom u staršej populácie sa vyskytuje zníženie tejto syntézy. Preto je potrebné starším ľuďom, a predovšetkým tým trpiacim osteoporózou, suplementovať vitamín D potravinovými doplnkami. Pri znížených sérových hodnotách 25-hydroxy vitamínu D pod 75 nmol/L, je odporúčané perorálne podávanie vitamínu D3 v dávkach 45–100 µg. Množstvo suplementovaného vitamínu D sa však líši v závislosti na počiatočnej hladine vitamínu v krvi, expozícii slnečnému žiareniu, na hodnote BMI a podielu tukového tkaniva. Príkladom je postačujúce množstvo 20 µg pre pacienta s pravidelnou expozíciou slnečnému žiareniu, alebo naopak jednorazové podanie 1250–2500 µg pacientom s extrémne nízkymi počiatočnými hodnotami 25-hydroxy vitamínu D v krvi. [26, 116, 126]

Vápnik je kľúčovou štrukturálnou zložkou kosti, kde je zabudovaný ako minerálny komplex hydroxyapatitu. V kostre a zuboch sa nachádza až 99 % zásob kalcia v organizme, pričom jeho primárnym zdrojom je strava bohatá na mliečne výrobky. Odporúčaný denný príjem vápnika je 1200–1500 mg. S pribúdajúcim vekom, a taktiež ako dôsledok zníženej syntézy vitamínu D, klesá absorpčná schopnosť tráviaceho traktu pre vápnik. V tomto prípade je vhodná jeho suplementácia vo forme kalcium karbonátu alebo citrátu. [26, 54, 119]

Adekvátny prísun kalcia a vitamínu D je nevyhnutným predpokladom hlavne u osteoporotických pacientov podstupujúcich farmakologickú liečbu. Je to z dôvodu zabránenia vzniku hypokalcémie, ktorá môže vzniknúť na podklade poklesu kostnej remodelácie účinkom antiresorpčnej liečby *bisfosfonátmi* či *denosumabom*. [26]

Medzi ostatné mikronutrienty, pozitívne vplývajúce na silu svalstva a kostnej hmoty, patrí zinok, horčík, draslík, fluoridy, omega-3-mastné kyseliny, vitamín B6, vitamín B12, vitamín C, vitamín E a vitamín K. Posledný spomínaný hrá dôležitú úlohu v osteoformácii, kde pôsobí ako aktivátor osteokalcínu. [57, 127]

7. ZÁVER

Osteoporóza je metabolické ochorenie, ktoré narušuje štruktúru kostí, podporuje ich rednutie a vznik zlomenín. Na zdravie skeletálneho systému je nutné dbať od mladého veku, a to predovšetkým športom a životosprávou bohatou na proteíny, vápnik a vitamín D.

Diagnostika osteoporózy sa opiera o výsledky denzitometrickej techniky s názvom dvoj-energetická röntgenová absorpciometria (DXA). Táto metóda, založená na zoslabení intenzity röntgenových lúčov o dvoch rôznych energiách po prechode vyšetrovaným miestom skeletu, meria kostnú minerálovú hustotu (BMD). Z hodnôt BMD je následne vypočítaná hodnota T-skóre (prípadne Z-skóre), označujúca počet smerodajných odchýlok (SD) nameranej hodnoty BMD od relevantnej referenčnej hodnoty. WHO stanovila referenčné rozmedzie k diagnóze osteoporózy ako výsledky T-skóre $\leq -2,5$ SD (v prípade Z-skóre ako ≤ -2 SD). DXA dokáže poskytnúť okrem týchto hodnôt aj ďalšie informácie o zdraví kostí, medzi ktoré patrí detekcia predtým nerozpoznaných zlomenín stavcov, meranie trabekulárneho kostného skóre či morfometrie femuru.

Medzi ďalšie neinvazívne techniky, ktoré dokážu odhaliť osteoporózu, patrí kvantitatívna počítačová tomografia (QCT), pracujúca na princípe priestorového röntgenového snímania, ktorá je schopná vytvoriť trojdimenzionálny obraz štruktúry kosti. Digitálna röntgenová rádiogrammetria (DRX) poskytuje údaje o kostnej hustote pomocou röntgenového snímku metakarpálnych kostí ruky. Kvantitatívny ultrazvuk (QUS) dokáže spočítať BMD prostredníctvom šírenia zvukových vln vyšetrovaným úsekom kostry. Mikroštruktúru kostí je schopná odhaliť magnetická rezonancia. O závažnosti osteoporotických zlomenín na všetkých miestach skeletu, avšak prevažne stavcov, poskytuje potrebné informácie konvenčná rádiografia.

Z laboratórnych metód je k vylúčeniu iných metabolických ochorení kostí využívané stanovenie krvného obrazu, sedimentácie erytrocytov, koncentrácie vápnika, fosforu a vitamínu D, gama-glutamyltransferázy, alkalickéj fosfatázy, kreatinínu, tyroidálneho stimulačného hormónu, parathormónu, sérových bielkovín, protilátok proti tkanivovej transglutamináze, estrogénu u žien a testosterónu u mužov.

Laboratórne metódy rovnako zahŕňajú stanovenie katabolických a anabolických markerov špecifických pre kosť a kostný metabolizmus. Osteoklasty, ktoré rozrušujú kostné tkanivo, týmto procesom uvoľňujú do cirkulácie markery osteoresorpcie. Medzi nich patrí pyridinolín a deoxypyridinolín, C- a N-terminálny telopeptid a tartrát-rezistentná kyslá fosfatáza. Vďaka osteoblastom, zodpovedným za novotvorbu kostí, je možné stanoviť anabolické markery osteoformácie ako kostný izoenzým alkalickéj fosfatázy, osteokalcín či C- a N- propeptidy prokolagénu typu I.

Farmakoterapia využívaná k liečbe osteoporózy pôsobí na kosť buď inhibíciou resorpcie alebo podporou novotvorby. Hormonálnu substitučnú terapiu je možné využiť v prevencii osteoporózy u žien v klimakteriu vďaka faktu, že ženské pohlavné hormóny tlmia potenciálne zvýšenú aktivitu osteoklastov. Selektívne modulátory estrogénových receptorov sú rovnako využiteľné k prevencii u žien po menopauze, rovnako ako aj k liečbe osteoporózy.

Bisfosfonáty sú najvyužívanejšou antiresorpčnou farmakoterapiou pre obe pohlavia. Narušujú funkciu a znižujú životnosť osteoklastov vďaka tvoreniu nefunkčnej molekuly adenosíntrifosfátu (ATP), dodávajúcej bunke energiu.

Monoklonálna protilátka *denosumab* predstavuje biologickú liečbu osteoporózy. Zamedzuje diferenciáciu a proliferáciu osteoklastov tým, že pôsobí ako blokátor interakcie RANK/RANKL. Mechanizmus účinku tohto liečiva je analogický prirodzenému ľudskému inhibítoru tejto interakcie, osteoprotegerínu (OPG).

Z anabolických liečiv je využívaný *teriparatid*, zvyšujúci aktivitu a množstvo osteoblastov. *Stroncium-ranelát* je liečivo, ktoré dokáže kombinovať antiresorpčné a anabolické terapeutické účinky. Rovnakými účinkami disponuje aj najnovšie schválené liečivo pre terapiu osteoporózy – *romosozumab*, monoklonálna protilátka proti sklerostínu. V pokročilých štádiách klinických štúdií je inhibítor katepsínu-K, *odanacatib*, taktiež schopný oddeliť späť účinky kostnej formácie a resorpcie.

Nefarmakologické možnosti terapie úzko súvisia s preventívnymi opatreniami. Odporúčaná je vhodná fyzická aktivita zameraná na podporu sily svalstva, záťažové kardio cvičenia a cviky k podpore flexibility, stability a rovnováhy. Je taktiež potrebné zabezpečiť dostatočný príjem vápnika, vitamínu D, vitamínu K, bielkovín a vyvarovanie sa fajčeniu a nadmernej konzumácii alkoholu.

8. POUŽITÉ SKRATKY

<i>skratka</i>	<i>anglický význam skratky</i>	<i>slovenský preklad</i>
BALP	bone alkaline phosphatase	kostný izoenzým alkalické fosfatázy
BMD	bone mineral density	kostná minerálna hustota
BTMs	bone turnover markers	markery kostného obratu
CTx	carboxy-terminal telopeptide	karboxyterminálny telopeptid
DPD		deoxypyridinolín
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry	dvoj-energetická röntgenová absorpciometria
DXR	digital X-ray radiogrammetry	digitálna röntgenová rádiogrammetria
FRAX	fracture risk assesment tool	nástroj na hodnotenie rizika fraktúr
HR-pQCT	high resolution peripheral quantitative computed tomography	vysoko rozlišovacia periférna kvantitatívna počítačová tomografia
HRT	hormone replacement therapy	hormonálna substitučná liečba
MRI	magnetic resonance imaging	magnetická rezonancia
NTx	amino-terminal telopeptide	aminoterminálny telopeptid
OC		osteokalcín
OPG		osteoprotegerin
PBM	peak bone mass	maximum kostnej hmoty
PICP	procollagen type I carboxy-terminal propeptide	karboxyterminálny propeptid prokolagénu typu I
PINP	procollagen type I amino-terminal propeptide	aminoterminálny propeptid prokolagénu typu I
PTH		parathormón
PYD		pyridinolín
QCT	quantitative computed tomography	kvantitatívna počítačová tomografia
QUS	quantitative ultrasound	kvantitatívny ultrazvuk
RANK		receptorový aktivátor nukleárneho faktoru kappa B
RANKL		ligand pre receptorový aktivátor nukleárneho faktoru kappa B
SD	standard deviation	smerodajná odchýlka
SERMs	selective estrogen receptor modulators	selektívne modulátory estrogénových receptorov
TBS	trabecular bone score	trabekulárne kostné skóre
TRAP	tartrate-resistant acid phosphatase	tartrát-rezistentná kyslá fosfatáza
WHO	World Health Organization	Svetová zdravotnícka organizácia

9. ZOZNAM OBRÁZKOV

Obrázok č. 1: Stavba dlhej kosti (humerus).....	10
Obrázok č. 2: Haversov systém (osteon)	13
Obrázok č. 3: Morfológický rozdiel medzi zdravým (vľavo) a osteoporotickým (vpravo) hubovitým kostným tkanivom	16
Obrázok č. 4: Zmeny postavy s rozvojom osteoporózy.....	22
Obrázok č. 5: Vyjadrenie kostnej hustoty denzitometrickým vyšetrením	28
Obrázok č. 6: Snímky z prístroja DXA; štandardne odporúčané úseky skeletu pre diagnostiku osteoporózy	29
Obrázok č. 7: Bočná vizualizácia chrbtice pomocou DXA, detekcia fraktúr	31
Obrázok č. 8: Kvalita kostnej mikroštruktúry, vizualizácia TBS	32
Obrázok č. 9: Dvojdimenziálne snímky z prístroja QCT	33
Obrázok č. 10: HR-pQCT snímky mikroštruktúry kosti distálneho predlaktia	34
Obrázok č. 11: Ohraničené časti metakarpálnych kostí röntgenového snímku použitého k meraniu pomocou DXR	35
Obrázok č. 12: Porovnanie zdravej a zhoršenej trabekulárnej štruktúry (mikroarchitektúry) hubovitého kostného tkaniva; snímky MRI	38
Obrázok č. 13: Bočný rádiograf bedrovej časti chrbtice	39
Obrázok č. 14: Vizúálne hodnotenie deformít stavcov podľa Genanta	41
Obrázok č. 15: Markery kostného obratu, BTMs	44
Obrázok č. 16: Chemická štruktúra bisfosfonátov v porovnaní s pyrofosfátom	55

10. ZOZNAM TABULIEK

Tabuľka č. 1: Porovnanie počtu prípadov osteoporózy u mužov a žien v Slovenskej a Českej republike za rok 2010.....	23
Tabuľka č. 2: Hodnotenie T-skóre podľa WHO.....	28
Tabuľka č. 3: Súhrn farmakoterapeutických možností v liečbe osteoporózy.....	51

11. POUŽITÁ LITERATÚRA

- [1] ČIHÁK, R. *Anatomie 1*. Třetí, upravené a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2011. ISBN 978-80-247-3817-8
- [2] MARIEB, E. N.; MALLATT, J. *Anatomie lidského těla*. České vydání. Brno: CP Books, 2005. ISBN 80-251-0066-9
- [3] MESCHER, A. L. *Junqueirovy základy histologie*. Čtrnácté vydání, první české. Praha: Galén, 2018. ISBN 978-80-7492-324-1
- [4] POVÝŠIL, C. et al. *Patomorfologie chorob kostí a kloubů*. První vydání. Praha: Galén, 2017. ISBN 978-80-7492-308-1
- [5] STANDRING, S. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. Forty-first edition. New York: Elsevier Limited, 2016. ISBN 978-0-7020-5230-9
- [6] GRIM, M.; DRUGA, R. et al. *Základy anatomie. 1. Obecná anatomie a pohybový systém*. Druhé, přepracované a rozšířené vydání. Praha: Galén, 2019. ISBN 978-80-7492-418-7
- [7] LÜLLMANN-RAUCH, R. *Histologie*. České vydání. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3729-4
- [8] BROULÍK, P. *Postmenopauzální osteoporóza: praktické rady lékaře*. Praha: Mladá fronta, 2011. ISBN 978-80-204-2342-9
- [9] DŽUPA, V.; JENŠOVSKÝ, J. *Diagnostika a léčba osteoporózy a dalších onemocnění skeletu*. Praha: Univerzita Karlova, Karolinum, 2018. ISBN 978-80-246-3741-9
- [10] PAYER, J.; BOROVSÝ, M. et al. *Osteoporóza pri vybraných ochoreniach*. Bratislava: Herba, 2014. ISBN 978-80-89631-19-3
- [11] CHHIPA, N.; JYOTI SEN, D. *Aminobiphosphonates in Osteoporosis: A Review*. International Journal of Drug Development & Research [online]. 2013; 5: 240-252. Dostupné z: www.researchgate.net/publication/269394012_Aminobiphosphonates_in_Osteoporosis_A_Review
- [12] SOTORNÍK, I. *Osteoporóza – epidemiologie a patogeneze*. Vnitřní lékařství [online]. 2016; 62(Suppl 6): 84-87. Dostupné z: www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2016-suppl-6/osteoporoz-a-epidemiologie-a-patogeneze-60103
- [13] KLENER, P. et al. *Vnitřní lékařství*. Čtvrté, přepracované a doplněné vydání. Praha: Galén, Karolinum, 2011. ISBN 978-80-7262-705-9 (Grada), ISBN 978-80-246-1986-6 (Karolinum)
- [14] MAČÁK, J.; MAČÁKOVÁ, J.; DVOŘÁČKOVÁ, J. *Patologie. 2.*, doplněné vydání. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3530-6
- [15] PAYER, J.; KILLINGER, Z. *Osteoporóza*. Bratislava: Herba, 2012. ISBN 978-80-89171-84-1
- [16] RIVADENEIRA, F.; MÄKITIE, O. *Osteoporosis and Bone Mass Disorders: From Gene Pathways to Treatments*. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2016; 27(5): 262–281. DOI: 10.1016/j.tem.2016.03.006

- [17] COMPSTON, J. E.; MCCLUNG, M. R.; LESLIE, W. D. *Osteoporosis*. The Lancet. 2019; 393(10169): 364-376. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3
- [18] AL-BARGHOUTH, B. M.; FARBER, C. R. *Dissecting the Genetics of Osteoporosis using Systems Approaches*. Trends in Genetics. 2018; 35(1): 55-67. DOI: 10.1016/j.tig.2018.10.004
- [19] KANIS, J. A.; BORGSTRÖM, F.; COMPSTON, J. et al. *SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe*. Archives of Osteoporosis. 2013; 8(1-2): 144. DOI: 10.1007/s11657-013-0144-1
- [20] SVEDBOM, A.; HERNLUND, E.; IVERGÅRD, M. et al. *Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports*. Archives of Osteoporosis. 2013; 8(1-2): 137. DOI: 10.1007/s11657-013-0137-0
- [21] Národní screeningové centrum. *Sekundární prevence osteoporotických zlomenin u osob nad 50 let věku po první prodělané osteoporotické zlomenině*. [online]. Dostupné z: <https://nsc.uzis.cz/zdravekosti>, [cit. 05. 2. 2020]
- [22] Zpravodaj Národního screeningového centra. *Sekundární prevence osteoporotických zlomenin*. [online]. 2018, č. 5: 5-6. Dostupné z: <https://nsc.uzis.cz/res/file/newsletter/nsc-zpravodaj-05.pdf>
- [23] ARECKAL, A. S.; KOCHER, M.; DAVID, S. S. *Current and Emerging Diagnostic Imaging-Based Techniques for Assessment of Osteoporosis and Fracture Risk*. IEEE Reviews in Biomedical Engineering. 2019; 12: 254-268. DOI: 10.1109/RBME.2018.2852620
- [24] National Osteoporosis Foundation. *Boning up on osteoporosis, brochure*. [online]. 2018. Dostupné z: https://cdn.nof.org/wp-content/uploads/BoningUpBrochure_8.5x11.pdf
- [25] OLESON, C. V. *Osteoporosis Rehabilitation: a practical approach*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2017. [online]. DOI: 10.1007/978-3-319-45084-1. ISBN 978-3-319-45084-1
- [26] ROSA, J.; PALÍČKA, V.; BÝMA, S. *Osteoporóza: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2018*. Novelizace 2018. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2018. ISBN 978-80-86998-98-5
- [27] KUŽMA, M.; JACKULIAK, P.; KILLINGER, Z.; PAYER, J. *Vyšetřovací metody v osteologii*. Bratislava: Univerzita Komenského, 2018. ISBN 978-80-223-4520-0. Dostupné z: www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_kniznica/PDF/Elektronicke_knihy_LF_UK/Vysetrovacie_metody_v_osteologii.pdf
- [28] COSMAN, F.; DE BEUR, S. J.; LEBOFF, M. S. et al. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Osteoporosis International. 2014; 25(10): 2359-2381. DOI: 10.1007/s00198-014-2794-2
- [29] KANIS, J. A.; COOPER, C.; RIZZOLI, R.; REGINSTER, J.-Y. *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. Osteoporosis International. 2019; 30(1): 3-44. DOI: 10.1007/s00198-018-4704-5

- [30] BAZZOCCHI, A.; PONTI, F.; ALBISINNI, U. et al. *DXA: Technical aspects and application*. European Journal of Radiology. 2016; 85(8):1481-1492. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.04.004
- [31] OEI, L.; KOROMANI, F.; RIVADENEIRA, F. et al. *Quantitative imaging methods in osteoporosis*. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. 2016; 6(6): 680-698. DOI: 10.21037/qims.2016.12.13
- [32] SCHULTZ, K.; WOLF, J. M. *Emerging Technologies in Osteoporosis Diagnosis*. The Journal of Hand Surgery. 2019; 44(3): 240-243. DOI: 10.1016/j.jhsa.2018.07.006
- [33] GUERRI, S.; MERCATELLI, D.; APARISI GÓMEZ, M. P. et al. *Quantitative imaging techniques for the assessment of osteoporosis and sarcopenia*. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. 2018; 8(1): 60-85. DOI: 10.21037/qims.2018.01.05
- [34] LI, N.; LI, X.; XU, L.; SUN, W.; CHENG, X.; TIAN, W. *Comparison of QCT and DXA: Osteoporosis Detection Rates in Postmenopausal Women*. International Journal of Endocrinology. 2013; 1-5. DOI: 10.1155/2013/895474
- [35] The International Society For Clinical Densitometry. *2019 ISCD Official Positions – Adult*. [online]. Dostupné z: www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult/, [cit. 25. 2. 2020]
- [36] LINK, T. M. *Osteoporosis Imaging: State of the Art and Advanced Imaging*. Radiology. 2012; 263(1): 3-17. DOI: 10.1148/radiol.12110462
- [37] WILCZEK, M. L.; KÄLVESTEN, J.; BERGSTRÖM, I. et al. *Can secondary osteoporosis be identified when screening for osteoporosis with digital X-ray radiogrammetry? Initial results from the Stockholm Osteoporosis Project (STOP)*. Maturitas. 2017; 101: 31-36. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.04.006
- [38] KÄLVESTEN, J.; LUI, L.; BRISMAR, T.; CUMMINGS, S. *Digital X-ray radiogrammetry in the study of osteoporotic fractures: Comparison to dual energy X-ray absorptiometry and FRAX*. Bone. 2016; 86: 30-35. DOI: 10.1016/j.bone.2016.02.011
- [39] LEWIECKI, E. M. *Osteoporosis: Clinical Evaluation*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Endotext [Internet]; 2000-2020. Dostupné z: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279049/, [cit. 29. 2. 2020]
- [40] CHANG, G.; BOONE, S.; MARTEL, D. et al. *MRI assessment of bone structure and microarchitecture*. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2017; 46(2): 323-337. DOI: 10.1002/jmri.25647
- [41] GONG, B.; MANDAIR, G. S.; WEHRLI, F. W.; MORRIS, M. D. *Novel Assessment Tools for Osteoporosis Diagnosis and Treatment*. Current Osteoporosis Reports. 2014; 12(3): 357-365. DOI: 10.1007/s11914-014-0215-2
- [42] BRAY, T. J.; CHOUHAN, M. D.; PUNWANI, S. et al. *Fat fraction mapping using magnetic resonance imaging: insight into pathophysiology*. The British Journal of Radiology. 2018; 90: 20170344. DOI: 10.1259/bjr.20170344
- [43] CHOU, S. H.; LEBOFF, M. S. *Vertebral Imaging in the Diagnosis of Osteoporosis: a Clinician's Perspective*. Current Osteoporosis Reports. 2017; 15(6): 509-520. DOI: 10.1007/s11914-017-0404-x

- [44] SCHWARTZ, A. V.; SIGURDSSON, S.; HUE, T. F. et al. *Vertebral Bone Marrow Fat Associated With Lower Trabecular BMD and Prevalent Vertebral Fracture in Older Adults*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013; 98(6): 2294-2300. DOI: 10.1210/jc.2012-3949
- [45] FAN, Y.; PEH, W. *Radiology of Osteoporosis: Old and New Findings*. Seminars in Musculoskeletal Radiology. 2016; 20(03): 235-245. DOI: 10.1055/s-0036-1592371
- [46] GENANT, H. K.; WU, C. Y.; VAN KUIJK, C.; NEVITT, M. C. *Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique*. Journal of Bone and Mineral Research. 1993; 8(9): 1137-1148. DOI: 10.1002/jbmr.5650080915
- [47] ROSA, J.; ŠENK, F.; Palička, V. et al. *Diagnostika a léčba postmenopauzální osteoporózy*. Stanovisko Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP 2015. Osteologický bulletin. [online]. 2015; 20(4): 150-168. Dostupné z: https://smos.cz/wp-content/uploads/2019/12/dp_diagnostika-a-lecba-postmenopauzalni-osteoporozy-2015-ob.pdf
- [48] LEE, J.; VASIKARAN, S. *Current Recommendations for Laboratory Testing and Use of Bone Turnover Markers in Management of Osteoporosis*. Annals of Laboratory Medicine. 2012; 32(2): 105-112. DOI: 10.3343/alm.2012.32.2.105
- [49] EASTELL, R.; SZULC, P. *Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis*. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2017; 5(11): 908-923. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30184-5
- [50] BAUER, D. C. *Clinical Use of Bone Turnover Markers*. JAMA. 2019; 322(6): 569-570. DOI: 10.1001/jama.2019.9372
- [51] GREENBLATT, M. B.; TSAI, J. N.; WEIN, M. N. *Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease*. Clinical Chemistry. 2017; 63(2): 464-474. DOI: 10.1373/clinchem.2016.259085
- [52] JAIN, S.; CAMACHO, P. *Use of bone turnover markers in the management of osteoporosis*. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity. 2018; 25(6): 366-372. DOI: 10.1097/MED.0000000000000446
- [53] VASIKARAN, S. *Assessment of bone turnover in osteoporosis: harmonization of the total testing process*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2018; 56(10): 1603-1607. DOI: 10.1515/cclm-2017-1109
- [54] KUČEROVÁ, I. *Diagnostika a léčba osteoporózy*. Kardiologická revue – Interní medicína. [online]. 2014; 16(5): 402-409. Dostupné z: www.prolekare.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2014-5/diagnostika-a-lecba-osteoporozy-50151
- [55] MORRIS, H. A.; EASTELL, R.; JORGENSEN, N. R. et al. *Clinical usefulness of bone turnover marker concentrations in osteoporosis*. Clinica Chimica Acta. 2017; 467: 34-41. DOI: 10.1016/j.cca.2016.06.036
- [56] SZULC, P. *Bone turnover: Biology and assessment tools*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018; 32(5): 725-738. DOI: 10.1016/j.beem.2018.05.003
- [57] HLAING, T. T.; COMPSTON, J. E. *Biochemical markers of bone turnover – uses and limitations*. Annals of Clinical Biochemistry. 2014; 51(2): 189-202. DOI: 10.1177/0004563213515190

- [58] SZULC, P.; NAYLOR, K.; HOYLE, N. R. et al. *Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability.* Osteoporosis International. 2017; 28(9): 2541-2556. DOI: 10.1007/s00198-017-4082-4
- [59] VASIKARAN, S.; COOPER, C.; EASTELL, R. et al. *International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Position on bone marker standards in osteoporosis.* Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2011; 49(8): 1271-1274. DOI: 10.1515/CCLM.2011.602
- [60] VLČEK, J.; FIALOVÁ, D.; VYTŘÍŠALOVÁ, M. *Klinická farmacie.* Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4532-9
- [61] NUTI, R.; BRANDI, M. L.; CHECCHIA, G. et al. *Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures.* Internal and Emergency Medicine. 2019; 14(1): 85-102. DOI: 10.1007/s11739-018-1874-2
- [62] BLACK, D. M.; ROSEN, C. J. *Postmenopausal Osteoporosis.* New England Journal of Medicine. 2016; 374(3): 254-262. DOI: 10.1056/NEJMcp1513724
- [63] ZHANG, J., GAO, R.; CAO, P.; YUAN, W. *Additive effects of antiresorptive agents and exercise on lumbar spine bone mineral density in adults with low bone mass: a meta-analysis.* Osteoporosis International. 2014; 25(5): 1585-1594. DOI: 10.1007/s00198-014-2644-2
- [64] MAKRAS, P.; DELAROUDIS, S.; ANASTASILAKIS, A. D. *Novel therapies for osteoporosis.* Metabolism. 2015; 64(10): 1199-1214. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.07.011
- [65] WASSERTHEIL-SMOLLER, S.; HENDRIX, S.; LIMACHER, M. et al. *Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women.* JAMA. 2003; 289(20): 2673-2684. DOI: 10.1001/jama.289.20.2673
- [66] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial.* JAMA. 2002; 288(3): 321-333. DOI: 10.1001/jama.288.3.321
- [67] CHLEBOWSKI, R. T.; HENDRIX, S. L.; LANGER, R. D. et al. *Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women.* JAMA. 2003; 289(24): 3243-3253. DOI: 10.1001/jama.289.24.3243
- [68] SULLIVAN, S. D.; SARREL, P. M.; NELSON, L. M. *Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause.* Fertility and Sterility. 2016; 106(7): 1588-1599. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.046
- [69] FONTALIS, A.; KENANIDIS, E.; KOTRONIAS, R. A. et al. *Current and emerging osteoporosis pharmacotherapy for women: state of the art therapies for preventing bone loss.* Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2019; 20(9): 1123-1134. DOI: 10.1080/14656566.2019.1594772
- [70] IVANOVA, S.; VASILEVA, L.; IVANOVA, S. et al. *Osteoporosis: Therapeutic Options.* Folia Medica. 2016; 57(3-4): 181-190. DOI: 10.1515/folmed-2015-0037

- [71] PINKERTON, J. V.; THOMAS, S. *Use of SERMs for treatment in postmenopausal women*. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2014; 142: 142-154. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.12.011
- [72] DELMAS, P. D.; GENANT, H. K.; CRANS, G. G. et al. *Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial*. Bone. 2003; 33(4): 522-532. DOI: 10.1016/S8756-3282(03)00241-2
- [73] DELMAS, P. D.; ENSRUD, K. E.; ADACHI, J. D. et al. *Efficacy of Raloxifene on Vertebral Fracture Risk Reduction in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Four-Year Results from a Randomized Clinical Trial*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002; 87(8): 3609-3617. DOI: 10.1210/jcem.87.8.8750
- [74] HARRIS, S. T.; WATTS, N. B.; GENANT, H. K. et al. *Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis. A Randomized Controlled Trial*. JAMA. 1999; 282(14): 1344-1352. DOI: 10.1001/jama.282.14.1344
- [75] MCCLUNG, M. R.; GEUSENS, P.; MILLER, P. D. et al. *Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women*. New England Journal of Medicine. 2001; 344(5): 333-340. DOI: 10.1056/NEJM200102013440503
- [76] CHESNUT, C. H.; SKAG, A.; CHRISTIANSEN, C. et al. *Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis*. Journal of Bone and Mineral Research. 2004; 19(8): 1241-1249. DOI: 10.1359/JBMR.040325
- [77] LYLES, K. W.; COLÓN-EMERIC, C. S.; MAGAZINER, J. S. et al. *Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture*. New England Journal of Medicine. 2007; 357(18): 1799-1809. DOI: 10.1056/NEJMoA074941
- [78] KHOSLA, S.; BILEZIKIAN, J. P.; DEMPSTER, D. W. et al. *Benefits and Risks of Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012; 97(7): 2272-2282. DOI: 10.1210/jc.2012-1027
- [79] CUMMINGS, S. R.; MARTIN, J. S.; MCCLUNG, M. R. et al. *Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis*. New England Journal of Medicine. 2009; 361(8): 756-765. DOI: 10.1056/NEJMoA0809493
- [80] BONE, H. G.; WAGMAN, R. B.; BRANDI, M. L. et al. *10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension*. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2017; 5(7): 513-523. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9
- [81] BONE, H. G.; BOLOGNESE, M. A.; YUEN, C. K. et al. *Effects of Denosumab Treatment and Discontinuation on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Low Bone Mass*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011; 96(4): 972-980. DOI: 10.1210/jc.2010-1502

- [82] MANDEMA, J. W.; ZHENG, J.; LIBANATI, C.; PEREZ RUIXO, J. J. *Time Course of Bone Mineral Density Changes With Denosumab Compared With Other Drugs in Postmenopausal Osteoporosis: A Dose-Response-Based Meta-Analysis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014; 99(10): 3746-3755. DOI: 10.1210/jc.2013-3795
- [83] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Assessment report: Eladynos; International non-proprietary name: abaloparatide*. [online]. European Medicines Agency, 2019. Dostupné z: www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/eladynos-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf [cit. 1. 4. 2020]
- [84] JIANG, Y.; ZHAO, J. J.; MITLAK, B. H. et al. *Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34) [Teriparatide] Improves Both Cortical and Cancellous Bone Structure*. Journal of Bone and Mineral Research. 2003; 18(11): 1932-1941. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.11.1932
- [85] NEER, R. M.; ARNAUD, C. D.; ZANCHETTA, J. R. et al. *Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis*. New England Journal of Medicine. 2001; 344(19): 1434-1441. DOI: 10.1056/NEJM200105103441904
- [86] VAHLE, J. L.; SATO, M.; LONG, G. G. et al. *Skeletal Changes in Rats Given Daily Subcutaneous Injections of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34) for 2 Years and Relevance to Human Safety*. Toxicologic Pathology. 2016; 30(3): 312-321. DOI: 10.1080/01926230252929882
- [87] LAM, S.; ZOUZIAS, K. *Strontium Ranelate for the Management of Osteoporosis*. The Consultant Pharmacist. 2008; 23(7): 531-537. DOI: 10.4140/TCP.n.2008.531
- [88] TAKAHASHI, N.; SASAKI, T.; TSOUDEROS, Y.; SUDA, T. *S 12911-2 Inhibits Osteoclastic Bone Resorption In Vitro*. Journal of Bone and Mineral Research. 2003; 18(6): 1082-1087. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.6.1082
- [89] MARIE, P. J.; FELSEMBERG, D.; BRANDI, M. L. *How strontium ranelate, via opposite effects on bone resorption and formation, prevents osteoporosis*. Osteoporosis International. 2011; 22(6): 1659-1667. DOI: 10.1007/s00198-010-1369-0
- [90] BOIVIN, G.; FARLAY, D.; KHEBBAB, M. T. et al. *In osteoporotic women treated with strontium ranelate, strontium is located in bone formed during treatment with a maintained degree of mineralization*. Osteoporosis International. 2010; 21(4): 667-677. DOI: 10.1007/s00198-009-1005-z
- [91] REGINSTER, J. Y.; SEEMAN, E.; DE VERNEJOUL, M. C. et al. *Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005; 90(5): 2816-2822. DOI: 10.1210/jc.2004-1774
- [92] REGINSTER, J. Y.; DEROISY, R.; DOUGADOS, M. et al. *Prevention of Early Postmenopausal Bone Loss by Strontium Ranelate: The Randomized, Two-Year, Double-Masked, Dose-Ranging, Placebo-Controlled PREVOS Trial*. Osteoporosis International. 2002; 13(12): 925-931. DOI: 10.1007/s001980200129

- [93] MEUNIER, P. J.; SLOSMAN, D. O.; DELMAS, P. D. et al. *Strontium Ranelate: Dose-Dependent Effects in Established Postmenopausal Vertebral Osteoporosis—A 2-Year Randomized Placebo Controlled Trial*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002; 87(5): 2060-2066. DOI: 10.1210/jcem.87.5.8507
- [94] ARLOT, M. E.; JIANG, Y.; GENANT, H. K. et al. *Histomorphometric and μ CT Analysis of Bone Biopsies From Postmenopausal Osteoporotic Women Treated With Strontium Ranelate*. Journal of Bone and Mineral Research. 2008; 23(2): 215-222. DOI: 10.1359/jbmr.071012
- [95] ABRAHAMSEN, B.; GROVE, E. L.; VESTERGAARD, P. *Nationwide registry-based analysis of cardiovascular risk factors and adverse outcomes in patients treated with strontium ranelate*. Osteoporosis International. 2014; 25(2): 757-762. DOI: 10.1007/s00198-013-2469-4
- [96] TABATABAEI-MALAZY, O.; SALARI, P.; KHASHAYAR, P.; LARIJANI, B. *New horizons in treatment of osteoporosis*. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017; 25(1): 2. DOI: 10.1186/s40199-017-0167-z
- [97] HARSLØF, T.; LANGDAHL, B. L. *New horizons in osteoporosis therapies*. Current Opinion in Pharmacology. 2016; 28: 38-42. DOI: 10.1016/j.coph.2016.02.012
- [98] CAIROLI, E.; ZHUKOUSKAYA, V. V.; ELLER-VAINICHER, C.; CHIODINI, I. *Perspectives on osteoporosis therapies*. Journal of Endocrinological Investigation. 2015; 38(3): 303-311. DOI: 10.1007/s40618-014-0236-9
- [99] ROCHEFORT, G. Y. *The osteocyte as a therapeutic target in the treatment of osteoporosis*. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease. 2014; 6(3): 79-91. DOI: 10.1177/1759720X14523500
- [100] WIJENAYAKA, A. R.; KOGAWA, M.; LIM, H. P. et al. *Sclerostin Stimulates Osteocyte Support of Osteoclast Activity by a RANKL-Dependent Pathway*. PLoS ONE. 2011; 6(10): e25900. DOI: 10.1371/journal.pone.0025900
- [101] BALEMANS, W. *Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST)*. Human Molecular Genetics. 2001; 10(5): 537-543. DOI: 10.1093/hmg/10.5.537
- [102] MCCLUNG, M. R.; GRAUER, A.; BOONEN, S. et al. *Romosozumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density*. New England Journal of Medicine. 2014; 370(5): 412-420. DOI: 10.1056/NEJMoa1305224
- [103] COSMAN, F.; CRITTENDEN, D. B.; FERRARI, S. et al. *FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab*. Journal of Bone and Mineral Research. 2018; 33(7): 1219-1226. DOI: 10.1002/jbmr.3427
- [104] LEWIECKI, E. M.; BLICHARSKI, T.; GOEMAERE, S. et al. *A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018; 103(9): 3183-3193. DOI: 10.1210/jc.2017-02163
- [105] COSMAN, F.; CRITTENDEN, D. B.; ADACHI, J. D. et al. *Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis*. New England Journal of Medicine. 2016; 374(16): 1532-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1607948

- [106] SAAG, K. G.; PETERSEN, J.; BRANDI, M. L. et al. *Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis*. New England Journal of Medicine. 2017; 377(15): 1417-1427. DOI: 10.1056/NEJMoa1708322
- [107] EVENEPOEL, P.; D'HAESE, P.; BRANDENBURG, V. et al. *Romosozumab in Postmenopausal Women with Osteopenia*. New England Journal of Medicine. 2014; 370(17), 1664-1665. DOI: 10.1056/NEJMc1402396
- [108] CUMMINGS, S. R.; MCCULLOCH, C. *Explanations for the difference in rates of cardiovascular events in a trial of alendronate and romosozumab*. Osteoporosis International. 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00198-020-05379-z
- [109] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Assessment report: Evenity; International non-proprietary name: romosozumab*. [online]. European Medicines Agency, 2020. Dostupné z: www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf [cit. 5. 4. 2020]
- [110] ZERBINI, C. A. F.; MCCLUNG, M. R. *Odanacatib in postmenopausal women with low bone mineral density: a review of current clinical evidence*. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease. 2013; 5(4): 199-209. DOI: 10.1177/1759720X13490860
- [111] NAKAMURA, T.; SHIRAKI, M.; FUKUNAGA, M. et al. *Effect of the cathepsin K inhibitor odanacatib administered once weekly on bone mineral density in Japanese patients with osteoporosis—a double-blind, randomized, dose-finding study*. Osteoporosis International. 2014; 25(1): 367-376. DOI: 10.1007/s00198-013-2398-2
- [112] MCCLUNG, M. R.; O'DONOGHUE, M. L.; PAPAPOULOS, S. E. et al. *Odanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis: results of the LOFT multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial and LOFT Extension study*. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2019; 7(12): 899-911. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30346-8
- [113] LANGDAHL, B. BINKLEY, N.; BONE, H. et al. *Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: Five years of continued therapy in a phase 2 study*. Journal of Bone and Mineral Research. 2012; 27(11): 2251-2258. DOI: 10.1002/jbmr.1695
- [114] RIZZOLI, R.; BENHAMOU, C. L.; HALSE, J. et al. *Continuous treatment with odanacatib for up to 8 years in postmenopausal women with low bone mineral density: a phase 2 study*. Osteoporosis International. 2016; 27(6): 2099-2107. DOI: 10.1007/s00198-016-3503-0
- [115] ISHIMI, Y. *Osteoporosis and Lifestyle*. Journal of Nutritional Science and Vitaminology. 2015; 61(Supplement): S139-S141. DOI: 10.3177/jnsv.61.S139
- [116] TARANTINO, U.; IOLASCON, G.; CIANFEROTTI, L. et al. *Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology*. Journal of Orthopaedics and Traumatology. 2017; 18(S1): 3-36. DOI: 10.1007/s10195-017-0474-7

- [117] GUNENDI, Z.; EKER, D.; TECER, D. et al. *Is the word "osteoporosis" a reason for kinesiophobia?* European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine. 2018; 54(5): 671-675. DOI: 10.23736/S1973-9087.18.04931-6
- [118] BENEDETTI, M. G.; FURLINI, G.; ZATI, A.; LETIZIA MAURO, G. *The Effectiveness of Physical Exercise on Bone Density in Osteoporotic Patients.* BioMed Research International. 2018; 2018: 1-10. DOI: 10.1155/2018/4840531
- [119] BISCHOFF-FERRARI, H. A. *Three Steps to Unbreakable Bones: Vitamin D, Calcium and Exercise.* National Osteoporosis Foundation. 2011. [online]. Dostupné z: www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/WOD%20Reports/WOD11_Report.pdf
- [120] Mayo Clinic Staff. *Exercising with osteoporosis: Stay active the safe way.* 2019. [online]. Dostupné z: www.mayoclinic.org/diseases-conditions/osteoporosis/in-depth/osteoporosis/art-20044989[cit. 6. 4. 2020]
- [121] ABRAHIN, O.; RODRIGUES, R. P.; MARÇAL, A. C. et al. *Swimming and cycling do not cause positive effects on bone mineral density: a systematic review.* Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition). 2016; 56(4): 345-351. DOI: 10.1016/j.rbre.2016.02.013
- [122] MIKO, I.; SZERB, I.; SZERB, A. et al. *Effect of a balance-training programme on postural balance, aerobic capacity and frequency of falls in women with osteoporosis: A randomized controlled trial.* Journal of Rehabilitation Medicine. 2018; 50(6): 542-547. DOI: 10.2340/16501977-2349
- [123] ZOU, L.; WANG, C.; CHEN, K. et al. *The Effect of Taichi Practice on Attenuating Bone Mineral Density Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.* International Journal of Environmental Research and Public Health. 2017; 14(9): 1000. DOI: 10.3390/ijerph14091000
- [124] TROY, K.; MANCUSO, M.; BUTLER, T.; JOHNSON, J. *Exercise Early and Often: Effects of Physical Activity and Exercise on Women's Bone Health.* International Journal of Environmental Research and Public Health. 2018; 15(5): 878. DOI: 10.3390/ijerph15050878
- [125] RIZZOLI, R.; STEVENSON, J. C.; BAUER, J. M. et al. *The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: A consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO).* Maturitas. 2014; 79(1): 122-132. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.07.005
- [126] RIZZOLI, R.; BRANCO, J.; BRANDI, M. L. et al. *Management of osteoporosis of the oldest old.* Osteoporosis International. 2014; 25(11): 2507-2529. DOI: 10.1007/s00198-014-2755-9
- [127] IOLASCON, G.; GIMIGLIANO, R.; BIANCO, M. et al. *Are dietary supplements and nutraceuticals effective for musculoskeletal health and cognitive function? A scoping review.* The journal of nutrition, health & aging. 2017; 21(5): 527-538. DOI: 10.1007/s12603-016-0823-x